クエン酸第二鉄水和物投与による炎症マーカー、酸化ストレス関連マーカーへの影響と貧血改善効果について

原 正 樹¹ 中 村 裕 也^{1,3} 鈴 木 博 貴¹ 西 田 和 正¹
大 澤 勲¹ 稲 垣 昌 博² 長谷川 仁美³ 小 口 勝 司³
後 藤 善 和¹ 後 藤 博 道¹

¹埼玉草加病院内科 ²昭和大学富士吉田教育部化学

³昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門

キーワード：クエン酸第二鉄水和物，IL-6 値，Cu/Zn SOD 値，Hb 値，血清ヘプシジン-25 値

〈要旨〉

クエン酸第二鉄水和物（FCH）投与に伴う炎症，酸化ストレスマーカーの変化，貧血改善効果の指標に血清ヘプシジン-25（HEP）を用いてその有用性を検討した，12 週間の前向き研究．FCH を 1,500 mg/日投与した FCH 群 10 例と FCH 以外のリン吸着薬群（対照群）10 例の，血清リン，Hb，鉄関連マーカー，ESA 製剤投与量，ERI，炎症マーカー，酸化ストレスマーカー，HEP の検討を行った．FCH 投与前後で HEP 変動が 10%未満もしくは減少した患者を「HEP 不変群」，それ以外を「HEP 増加群」と定義した．FCH 投与 12 週後には，対照群と異なり血清フェリチンの有意な上昇，ESA 製剤投与量および ERI の有意な低下を認めた．炎症，酸化ストレスマーカーは両群ともに有意な変化を認めなかった．HEP 不変群では，HEP 増加群に比して有意な Hb の上昇を認めた（ 2.2 ± 0.4 vs. -0.6 ± 1.4 g/dL : $p=0.0105$ ）．FCH 投与による炎症および酸化ストレスマーカーへの影響はなく，FCH 投与に伴う Hb 上昇の予測に HEP が有用である可能性が示唆された．

Effects of the administration of ferric citrate hydrate on inflammatory and oxidative stress markers as well as improvements in anemia treatment

Masaki Hara¹, Yuya Nakamura^{1,3}, Hiroki Suzuki¹, Kazumasa Nishida¹, Isao Ohsawa¹,
Masahiro Inagaki², Hitomi Hasegawa³, Katsuji Oguti³, Yoshikazu Goto¹, Hiromichi Gotoh¹

¹Department of Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital ; ²Chemistry Division, Department of Education, Showa University Fuji Yoshida ; ³Division of Medical Pharmacology, Department of Pharmacology, Showa University

Keywords : ferric citrate hydrate, IL-6, Cu/Zn SOD, Hb, hepcidin-25

〈Abstract〉

This prospective 12-week study aimed to evaluate the changes in the levels of inflammatory and oxidative stress markers after the administration of ferric citrate hydrate (FCH) and to determine whether the serum hepcidin-25 level could serve as a prognostic indicator during the treatment of anemia with FCH. The serum levels of inorganic phosphorus, hemoglobin (Hb), iron, erythropoiesis-stimulating agents (ESA), inflammatory and oxidative stress markers, and serum hepcidin-25 together with the erythropoietin resistance index (ERI) were studied in both the FCH treatment group (1,500 mg/day FCH) and control group (who were administered a phosphate binder other than FCH). The patients that exhibited changes of <10% in their serum hepcidin-25 levels were designated the “invariant group”, whereas those that exhibited changes of >10% in their serum hepcidin-25 levels were designated the “gain group”. In the FCH group, significant increases in the serum ferritin level and significant reductions in the ERI and the serum ESA level were observed after the administration of FCH. There were no significant changes in inflammatory or oxidative stress markers in either group. The invariant group

exhibited significantly higher Hb levels than the gain group (2.2 ± 0.4 vs. -0.6 ± 1.4 g/dL, respectively; $p = 0.0105$). Therefore, the serum hepcidin-25 level could be a novel prognostic marker of the increase in the Hb level induced by the administration of FCH.

緒 言

クエン酸第二鉄水和物 (ferric citrate hydrate : FCH) を有効成分とする、カルシウム非含有のリン吸着薬であるリオナ[®] は、血清リン値の低下ばかりではなく貧血改善にも寄与する。Yokoyama らは、230 人の血液透析 (hemodialysis : HD) 患者を対象とした、12 週間の多施設非盲検無作為化並行群間比較試験における塩酸セベラマーとの比較で、FCH は有意に血清フェリチン値と Hb 値を上昇させることを報告している¹⁾。Lewis らは 441 人の HD 患者を無作為に FCH 群と塩酸セベラマーもしくはカルシウムアセテート群に分けて 52 週間観察した結果、FCH 群で有意に血清フェリチン値、transferrin saturation (TSAT) 値、Hb 値が上昇し、経静脈鉄剤投与量および erythropoietin stimulating agent (ESA) 使用量を減少させることができたことを報告している²⁾。古野らも、45 名の HD 患者を対象に FCH 1,500 mg/日投与を行い、同時に経口および静注鉄剤を中止しても Hb 値の有意な上昇と ESA 製剤投与量の有意な減量が可能であることを報告しており³⁾、HD 患者における FCH の高い貧血改善効果が期待される。一方で、鉄は Fenton 反応を介して酸化ストレスを惹起することが知られており⁴⁾、鉄過剰状態は生体にとっては有害である。しかし、FCH 投与に伴う酸化ストレスや炎症マーカーの変化を調べた研究はない。

HD 患者における経口鉄剤投与に関しては、消化管への副作用により、その服薬アドヒアランスが十分でないことや、腸管からの鉄吸収が障害されているために鉄欠乏状態を改善させるには不十分であると考えられている⁵⁾。鉄吸収を阻害する病態として、鉄制御における中心的なメディエーターであるヘプシジン-25 が重要である。ヘプシジン-25 は肝実質細胞から産生され、細胞内鉄を血中に放出する鉄輸送膜蛋白フェロポルチンを制御している^{6,7)}。ヘプシジン-25 が増加すると、フェロポルチンの膜分布密度が低下し、血清鉄低下、血清フェリチン値増加をもたらす⁸⁾。HD 患者では、血清ヘプシジン-25 値が上昇していることが報告されており⁹⁾、これが HD 患者の消化管からの鉄吸収不良の一因と考えられる。しかし、FCH は経口投与でも高い貧血改善効果を示し、さらに一部の FCH 投与

患者において急峻な貧血改善をしばしば経験する。そこで、今回われわれは、FCH 投与に伴う酸化ストレス関連マーカー、炎症マーカーの変化を検討し、貧血改善効果の指標として血清ヘプシジン-25 値を用いてその動態および有用性を検討した。

I. 対象と方法

本研究は埼玉草加病院内科にて、2015 年 5 月から 2015 年 8 月までに、HD を施行しており、次の基準：①血清リン値 6 mg/dL 以上、②リン吸着薬の内服が過去 4 週間以上ない、③8 週間以上鉄剤投与および輸血歴がない、④活動性のある感染症、癌の合併がない (カルテ上で活動性のある感染症、癌の罹患および治療の有無を確認)、⑤透析歴 1 年以上を満たす 10 例を対象とした 12 週間の前向き研究を行った。本研究はヘルシンキ宣言に基づき行い、埼玉草加病院倫理委員会にて承認を得た (倫理委員会承認番号 : 10)。研究対象患者からは全例書面にて研究への参加の同意を得た。対象患者に対してリン吸着薬として FCH 1,500 mg/日を 3 分割で朝昼夕食後に経口投与した。ESA 製剤の増減および鉄剤投与は腎性貧血ガイドライン¹⁰⁾に従い、各担当医師の判断にて施行した。全患者の血液サンプルは透析前に採取を行い、採取後ただちに当院検査室において 4℃ 下にて 20 分間 2,000 rpm で遠心分離し、血清と血球に分離した。その後血清は測定までの間 -80℃ にて保存した。評価項目は、血清リン値、血清カルシウム値、血清アルブミン値、Hb 値、血清 Fe 値、血清フェリチン値、TSAT 値、whole PTH 値、血清 CRP 値、血清 IL-6 値、血清 Cu/Zn SOD 値、血清ヘプシジン-25 値、週当たりの ESA 製剤投与量 (エポエチン換算として、ダルベポエチンは 200 : 1、エポエチンベータペゴルは 240 : 1 として計算した)、週単位で使用された ESA 投与量を Hb 値で除した数値で表される ERI 値を検討した。また、Hb 値、血清フェリチン値、ESA 製剤投与量、ERI 値、血清ヘプシジン-25 値、血清 CRP 値、血清 IL-6 値、血清 Cu/Zn SOD 値の 12 週間の変化を FCH 群と比較する目的で、血清リン値以外の背景項目を一致させた対照群として、FCH 以外のリン吸着薬を内服していた 10 例を用いて比較検討を行った。さらに、FCH 投与後の Hb 値の上昇と血清ヘプシジン-25 値との関連を検討する目的で、投

与開始時と投与12週後の各々の変化量を比較した。血清ヘプシジン-25 値の10%以上の増加のあった患者群（ヘプシジン増加群）と10%未満の増加もしくは減少した患者群（ヘプシジン不変群）とでHb 値の変化量を比較した。血清IL-6 値はELISA キット（Instant ELIZA(r) Human sIL-6, Bender MedSystems, Vienna, Austria）にて測定を行った。また、血清Cu/Zn SOD 値はELISA キット（Platinum ELIZA Human Cu/ZnSOD, Bender MedSystems, Vienna, Austria）にて測定を行い、蛋白量当たりの酵素量を測定した。血清ヘプシジン-25 値に関しては、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）にて測定を行った。患者データは平均値±標準偏差で示した。2 群間の差の検定は、カイ二乗検定もしくはMann-Whitney *U* test を用いた。FCH 群，対照群，ヘプシジン不変群，ヘプシジン増加群各々の研究開始時と12 週間後の各種評価項目の変化の有意差検定は、研究開始時を基準としてpaired-*t* test を用いて行った。FCH 群と対照群との間およびヘプシジン不変群とヘプシジン増加群との間における、研究開始時と12 週間後の各種評価項目の変化量の有意差検定は、Mann-Whitney *U* test を用いて行った。すべての統計解析には、統計ソフトウェア JMP version 11（SAS Institute）を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. 患者背景

FCH 投与患者および対照患者の患者背景を表1に示す。FCH 群の年齢は平均71.4±8.4 歳であり、男性が7 例含まれていた。透析歴は平均13±13 年だった。CKD の原疾患としては、腎硬化症が3 例、糖尿病性腎症が3 例、慢性糸球体腎炎が4 例だった。糖尿病合併例は3 例であり、高血圧症合併例は9 例だった。Hb 値は11.0±0.68 g/dL，血清Fe 値は56.4±18.7 μg/dL，TSAT 値は27.5±14.2%，血清フェリチン値は80.8±61.4 ng/mL だった。ESA 製剤投与量は5.625±5.445 IU/week であり、ERI 値は509±487 IU/g/dL/week，血清ヘプシジン-25 値は17.9±21.4 ng/mL だった。血清リン値は7.00±0.61 mg/dL。血清CRP 値は0.42±0.53 mg/dL，血清IL-6 値は1.68±1.25 pg/mL，酸化ストレス関連マーカーである血清Cu/Zn SOD 値は0.50±0.13 ng/mg/tp だった。対照群との比較において、FCH 群ではリン吸着薬が元々投与されていなかったことに起因すると考えられ、血清リン値のみ有意に高かったが、その他の項目で有意な背景の違いを認め

なかった。対照群におけるリン吸着薬は、炭酸ランタン5 例（750～1,500 mg/日），セベラマー塩酸塩4 例（750～3,750 mg/日），ビキサロマー1 例（2,250 mg/日）が各々投与されていた。

2. FCH 投与12 週間後の各種項目の変化

FCH 投与12 週後の変化を投与時と比較した（表2）。血清フェリチン値の有意な上昇（80.8±61.4 から169±102 ng/mL），血清リン値の有意な低下（7.00±0.61 から4.71±0.87 mg/dL），ESA 製剤投与量の有意な低下（5,625±5,445 から1,275±1,502 IU/week），ERI 値の有意な低下（509±487 から101±113 IU/g/dL/week）を各々認めた。血清CRP 値（0.42±0.53 から0.23±0.29 mg/dL），血清IL-6 値（1.68±1.25 から1.22±0.52 pg/mL）に有意な差を認めず、血清Cu/Zn SOD 値は不変（0.50±0.13 から0.51±0.16 ng/mg/tp）だった。Hb 値は上昇傾向（11.0±0.68 から11.5±1.78 g/dL）であり、血清ヘプシジン-25 値も上昇傾向（17.9±21.4 から43.3±35.4 ng/mL）を認めた。

3. FCH 群と対照群の各種評価項目の比較

FCH 群と対照群との各種評価項目を対比した図を示す（図1，2）。対照群において、Hb 値（11.2±0.99 から10.9±1.27 g/dL），血清フェリチン値（54.5±60.1 から99.0±80.9 ng/mL），ESA 投与量（4,125±3,075 から3,750±2,617 IU/week），ERI 値（383±286 から361±265 IU/g/dL/week）に有意な変化を認めなかった。また、炎症マーカーと酸化ストレス関連マーカーに関してもFCH 群と同様にほぼ不変（血清IL-6 値：1.71±1.40 から1.54±1.32 pg/mL，血清CRP 値：0.16±0.53 から0.15±1.27 mg/dL，血清Cu/Zn SOD 値：0.41±0.18 から0.40±0.17 ng/mg/tp）だった。血清ヘプシジン-25 値は増加傾向（13.3±16.0 から30.8±27.6 ng/mL）であった。FCH 群と対照群間における変化量の比較として、ESA 製剤投与量（ $p=0.0390$ ）とERI 値（ $p=0.0377$ ）に有意な変化量を認めた。なお、両群ともに経口、静注を問わず研究期間中に鉄剤の投与は行われなかった。

4. 血清ヘプシジン-25 値とHb 値上昇との関連

FCH 投与後のHb 値と血清ヘプシジン-25 値の変化量に有意な逆相関関係（ $p=0.0082$ ）を認めた。また、ヘプシジン不変群では、Hb 値が10.8±0.6 から12.7±1.3 g/dL（ $p=0.0062$ ）へと有意に上昇していたが、ヘプシジン増加群ではHb 値は11.2±0.7 から10.4±1.5 g/dL へと低下傾向を示した（ $p=0.2258$ ）。一方で、FCH 投与後のHb 値変化量とヘプシジン不変群/増加群との関連に関しては、ヘプシジン不変群ではヘプシジン増加群と比較して有意な正のHb 値の変化を認めた

表 1 クエン酸第二鉄水和物投与患者と対照患者の特徴比較

	FCH 投与患者 (n=10)	対照患者 (n=10)	P value
年齢, 歳	71.4 ± 8.4	72.6 ± 12.3	0.5748
性別, 男性	7	9	0.2932
DM あり	3	5	0.1789
HT あり	9	6	0.0743
透析歴, 年	13 ± 13	6 ± 7	0.0601
Kt/V	1.44 ± 0.27	1.40 ± 0.31	0.7436
ESA 製剤投与量, IU/week	5,625 ± 5,445	4,125 ± 3,075	0.4256
ERI, IU/g/dL/week	509 ± 487	383 ± 286	0.4599
腎原疾患			
糖尿病性腎症	3	5	0.2305
腎硬化症	3	2	0.6241
慢性糸球体腎炎	4	3	0.6517
血液検査所見			
Hb, g/dL	11.0 ± 0.68	11.2 ± 0.99	0.6820
Fe, µg/dL	56.4 ± 18.7	50.8 ± 19.2	0.8205
TSAT, %	27.5 ± 14.2	23.4 ± 7.77	0.3999
フェリチン, ng/mL	80.8 ± 61.4	54.5 ± 60.1	0.2520
Alb, g/dL	3.49 ± 0.24	3.67 ± 0.25	0.1845
Ca, mg/dL (Alb 補正)	8.58 ± 0.89	8.34 ± 0.48	0.8694
iP, mg/dL	7.00 ± 0.61	6.13 ± 0.62	0.0054*
wPTH, pg/mL	162 ± 260	88.7 ± 37.7	0.8702
CRP, mg/dL	0.42 ± 0.53	0.16 ± 0.53	0.1234
IL-6, pg/mL	1.68 ± 1.25	1.71 ± 1.40	0.9349
Cu/Zn SOD, ng/mg/tp	0.50 ± 0.13	0.41 ± 0.18	0.1135
ヘプシジン-25, ng/mL	17.9 ± 21.4	13.3 ± 16.0	0.7440

FCH, ferric citrate hydrate ; DM, diabetes mellitus ; HT, hypertension ; ESA, erythropoiesis stimulating agent ; ERI, erythropoiesis resistance index ; Hb, hemoglobin ; Fe, ferrum ; TSAT, transferrin saturation ; Alb, albumin ; Ca, calcium ; iP, inorganic phosphate ; wPTH, whole parathyroid hormone ; CRP, C reactive protein ; IL-6, interleukin-6 ; Cu, copper ; Zn, zinc ; SOD, superoxide dismutase

クエン酸第二鉄水和物投与患者と対照患者のデータの有意差あり (p<0.05) を*で示した。

表 2 クエン酸第二鉄水和物投与時と 12 週間後の項目の変化

	(n=10)	FCH 投与時	FCH 投与 12 週間後	P value
ESA 製剤投与量, IU/week		5,625 ± 5,445	1,275 ± 1,502	0.0363*
ERI, IU/g/dL/week		509 ± 487	101 ± 113	0.0210*
血液検査所見				
Hb, g/dL		11.0 ± 0.68	11.5 ± 1.78	0.3961
Fe, µg/dL		56.4 ± 18.7	62.3 ± 13.1	0.0828
TSAT, %		27.5 ± 14.2	35.3 ± 9.22	0.1588
フェリチン, ng/mL		80.8 ± 61.4	169 ± 102	0.0466*
Alb, g/dL		3.49 ± 0.24	3.56 ± 0.18	0.5064
Ca, mg/dL (Alb 補正)		8.58 ± 0.89	8.81 ± 0.57	0.5435
iP, mg/dL		7.00 ± 0.61	4.71 ± 0.87	0.0002*
wPTH, pg/mL		162 ± 260	170 ± 278	0.6949
CRP, mg/dL		0.42 ± 0.53	0.23 ± 0.29	0.1425
IL-6, pg/mL		1.68 ± 1.25	1.22 ± 0.52	0.2767
Cu/Zn SOD, ng/mg/tp		0.50 ± 0.13	0.51 ± 0.16	0.8491
ヘプシジン-25, ng/mL		17.9 ± 21.4	43.3 ± 35.4	0.0528

FCH, ferric citrate hydrate ; ESA, erythropoiesis stimulating agent ; ERI, erythropoiesis resistance index ; Hb, hemoglobin ; Fe, ferrum ; TSAT, transferrin saturation ; Alb, albumin ; Ca, calcium ; iP, inorganic phosphate ; wPTH, whole parathyroid hormone ; CRP, C reactive protein ; IL-6, interleukin-6 ; Cu, copper ; Zn, zinc ; SOD, superoxide dismutase

クエン酸第二鉄水和物投与時と 12 週間後のデータの有意差あり (p<0.05) を*で示した。

図 1 クエン酸第二鉄水和物投与群と対照群の Hb 値 (A)，血清フェリチン値 (B)，ESA 製剤投与量 (C)，ERI 値 (D) の比較

クエン酸第二鉄水和物投与群，対照群各々における研究開始時と12週間後のデータの有意差あり ($p<0.05$) を*で示した。

クエン酸第二鉄水和物投与群と対照群間における研究開始時から12週間後のデータの変化量の有意差あり ($p<0.05$) を†で示した。

図 2 クエン酸第二鉄水和物投与群と対照群の血清 IL-6 値 (A)，血清 Cu/Zn SOD 値 (B)，血清 CRP 値 (C)，血清ヘプシジン-25 値 (D) の比較

(2.2 ± 0.4 vs. -0.6 ± 1.4 g/dL: $p=0.0105$) (図3). 本研究で, FCH 投与後に Hb 値の改善がきわめて顕著だった症例の経過を記載する (図4). 症例は56歳男性, 透析歴15.5年. FCH を1,500 mg/日で投与を開始した. 投与開始時の Hb 値は11.2 g/dL, 血清ヘプシジン-25値は17.0 ng/mLであり, 血清フェリチン値は16 ng/mL, TSAT 値は7.7%. ESA 製剤としてダルベポエチン 90 μ g/week の投与が行われていた. FCH 投与4週後には Hb 値12 g/dL に上昇したことから, ダルベポエチンを60 μ g/week へ減量した. 投与6週後には Hb 値13.4 g/dL に上昇し, ダルベポエチンの投与を中止したが, その後も Hb 値は上昇し続け, 12週後には14.6 g/dL まで上昇した. そのため試験終了後ただちに FCH の投与を中止した. 12週後の血清フェリチン値, TSAT 値は各々30 ng/mL, 16.1%でありいずれも微増していたが, 血清ヘプシジン-25値は14.8

ng/mL と減少していた.

Ⅲ. 考 察

本研究において, FCH 投与による有意な血清リン値, ESA 製剤投与量, ERI 値の低下, 血清フェリチン値の増加を認めた. また, 対照群と同様に酸化ストレス関連マーカーである血清 Cu/Zn SOD 値や炎症性サイトカインである血清 IL-6 値, 血清 CRP 値には影響しなかった. さらに, FCH 投与時と12週間後の血清ヘプシジン-25値に変動のなかったヘプシジン不変群では, ヘプシジン増加群と比較し有意な Hb 値の上昇を認めていた.

FCH 投与により, Hb 値は投与前後で11 g/dL から11.5 g/dL へと有意ではなかったものの上昇傾向を認めており, 血清フェリチン値は80.8 ng/mL から169 ng/mL へ有意に上昇していた. ESA 製剤投与量および ERI 値は有意に低下していた. 一般的に従来の経口鉄剤では, HD 患者の赤血球産生をひき起こすのには十分ではない可能性が示唆されている¹¹⁾. しかし, FCH は, 食品添加物に含まれるクエン酸第二鉄よりも比表面積が大きく, 溶解速度が速い点, 通常の経口鉄剤よりも負荷される鉄の投与量が多い点 (FCH は約360 mg/日に対して通常鉄剤では約100~200 mg/日程度), クエン酸による腸管上皮細胞間のタイトジャンクションでのカルシウムのキレートに伴った, 金属の吸収促進などの点から, 通常の経口鉄剤投与よりも貧血改善効果が高い可能性が考えられる¹²⁾. 実際に, 緒言で示した既報では, HD 患者への FCH の投与により有意な Hb 値の上昇を認めている^{1~3)}. 本研究では Hb 値に関しては有意な上昇は認めなかったが, ESA 製剤

図3 クエン酸第二鉄水和物投与群におけるヘプシジン不変群とヘプシジン増加群との比較
箱ひげ図: 第1四分位数, 第3四分位数, 中央値, 最大値, 最小値を各々示す.

図4 クエン酸第二鉄水和物投与後に Hb 値の改善がきわめて顕著だった症例の経過図

の有意な減量が可能だった点、ERI 値の有意な減少を認めた点を考慮すると、FCH 投与による貧血改善効果を得られていたと考えられる。また、ESA 製剤に対する低反応性は HD 患者における生命予後不良と関連することから^{13,14)}、FCH 投与に伴い ERI 値が低下することで、良好な生命予後へつながる可能性も考えられ、こうした点からも今後さらなる研究が期待される。

FCH 投与後の酸化ストレス関連マーカーや炎症性サイトカインの有意な上昇は本研究では認めず、炎症性サイトカインは減少傾向を示し、酸化ストレス関連マーカーは不変であったことは注目に値する。本研究における酸化ストレス関連マーカーとして、スーパーオキシドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) を酸素と過酸化水素へ不均化する酸化還元酵素であり、透析患者において特異的に高値を示し、酸化ストレスを減少させることが報告されている¹⁵⁾抗酸化物質の Cu/Zn SOD を選択した。経口投与による鉄補充は、用量依存性に悪心、嘔吐といった消化器症状をもたらすことから、服用を継続することが困難なことが多く、HD 患者への使用は限定的なものであった。そのために多くの HD 患者において経静脈的な鉄剤投与が本邦で行われている。FCH の忍容性に関しては、本研究で消化器症状を理由に離脱した症例は認めなかった。Lewis らの報告では重篤な消化管障害イベント発生率に関して、FCH 群で 6.9%、セベラマーもしくはカルシウムアセテート群の対照群で 12.8% だったと報告している²⁾。本邦では、FCH 投与に伴う HD 患者の胃腸障害の発生率は 17.1% と報告されており¹⁶⁾、これは従来の経口鉄剤投与に伴う消化管障害発生率の ~50%¹⁷⁻¹⁹⁾ よりも比較的低く、忍容性が高いことが示唆される。経静脈的鉄剤投与に関しては、短期間に大量補充を行うよりも維持的に少量を補充するほうが、感染症による入院や死亡リスクが低いことが報告されている²⁰⁾。また、経静脈的鉄剤投与では経口鉄剤投与よりも短期間に大量の鉄剤が負荷されることから、酸化ストレスや細胞障害をより惹起しやすい可能性が考えられる。さらに、鉄欠乏性貧血を合併した CKD ステージ 3 および 4 の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長期間のランダム化試験において、経静脈的鉄剤投与は経口鉄剤投与に比較して心血管イベントリスクが 2.51 倍、感染症リスクが 2.12 倍高かったことが報告されている²¹⁾。以上より、酸化ストレスや細胞障害への影響およびそれらを包括した安全性全般を考慮した鉄補充には、経静脈的投与よりも経口投与がより望ましいと考えられる。

ヘプシジン不変群は、ヘプシジン増加群と比較して

全例で Hb 値が 12 週間後に上昇しており、有意に Hb 値の変化量も上昇していた。ヘプシジン-25 は生体で唯一の鉄輸送膜蛋白であるフェロポルチンと結合し、細胞内部に移行されライソゾームで分解することで、フェロポルチンの膜分布密度を調節し、鉄の供給量を制御している^{8,22)}。ヘプシジン不変群では、FCH を投与しても血清ヘプシジン-25 値が上昇しておらず、鉄が血中に供給され続けたことで有意に Hb 値は上昇し、ESA 製剤投与量、ERI 値も有意に減量できていたと考えられる。一方で、ヘプシジン増加群に関しては、FCH 投与後に血清ヘプシジン-25 値が上昇することで血中への鉄供給が減少し、Hb 値の有意な上昇が生じなかったものと考えられた。また、提示した症例でも FCH 投与時の血清ヘプシジン-25 値は 17.0 ng/mL だったが、12 週間後の血清ヘプシジン-25 値は 14.8 ng/mL へと低下しており、ESA 減量中止下でも Hb 値は 11.2 g/dL から 14.6 g/dL へ上昇していた。本例は、ヘプシジン不変群であり、FCH 投与に伴い血中への鉄供給が行われ続けたために、まず有効な鉄利用を反映したものと考えられる TSAT 値が FCH 投与開始後より上昇し、Hb 値の上昇をもたらしたと考える。そのために、TSAT 値やフェリチン値が Hb 値の変化量と関連している可能性を考慮し、TSAT 値とフェリチン値の変化量が Hb 値の変化量と関連するかどうかに関しても検討を行ったが、これらでは有意な関連は得られなかった(データ非表示)。こうしたことから、FCH 投与患者において血清ヘプシジン-25 値の変化をみることで、FCH 投与後の Hb 値の上昇を予測できるかもしれない。

FCH 投与によるヘプシジン不変群とヘプシジン増加群との分水嶺が何であるかは明確ではない。近年、赤芽球から分泌されるヘプシジン抑制因子として、FAM132B 遺伝子がコードする 354 アミノ酸からなるペプチドホルモンであるエリスロフェロンが Kautz らにより同定された²³⁾。エリスロフェロンはヘプシジンやヘプシジン抑制因子の一つと考えられている GDF-15 などよりも、より上位の制御系である可能性が示唆されており、今後のさらなる研究が期待されている。エリスロフェロンは赤芽球から分泌されることから、骨髓機能との関連が推測されるが、FCH 投与患者で貧血改善を得られた患者群(ヘプシジン不変群)では、骨髓機能が保たれていたことでエリスロフェロンが分泌され、ヘプシジンが抑制されて貧血改善に寄与していたのか、FCH がエリスロフェロンやヘプシジンに直接作用し、貧血改善をもたらしていたのかは明らかではない。今後ヘプシジンとともに、骨髓機能やエリス

ロフェロンの測定を行い、これらの機序を解明していく方針である。

本研究における限界としては、①症例数が少ないこと、②観察期間が短いことがあげられる。症例数が少なかったことに関しては、症例を選択する際に、FCH投与の血清リン値や貧血項目への影響をより限定する目的で、患者組み入れ基準を厳格にしたことが一因と考えられる。また、本研究の観察期間が12週間と短期間であったことから、今回の結果が長期間にわたり維持されるかどうかに関しては明らかではない。今後長期間の観察を検討していく必要があると考えられる。

結論として、FCH投与は、炎症性サイトカインや酸化ストレス関連マーカーの上昇を惹起しない。FCH投与に伴うHb値上昇の予測に血清ヘプシジン-25値が有用かもしれない。

文献

- 1) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1053-60.
- 2) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 493-503.
- 3) 古野孝明, 宮家郁, 笹木史絵, 他. 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. *透析会誌* 2015; 48: 577-84.
- 4) Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 969-74.
- 5) Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 82-8.
- 6) Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93: 90-7.
- 7) 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.
- 8) Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 394-400.
- 9) van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Heparin-25 is related to cardiovascular events in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 3062-71.
- 10) 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.
- 11) Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Wish JB. New Options for Iron Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2015. pii: S0272-6386(15)01322-0. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.031.
- 12) Nakanishi T, Hasuike Y, Nanami M, Yahiro M, Kura-gano T. Novel iron-containing phosphate binders and anemia treatment in CKD: oral iron intake revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2015. pii: gfv268.
- 13) Duong U, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Mortality associated with dose response of erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2012; 35: 198-208.
- 14) Bae MN, Kim SH, Kim YO, et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0143348.
- 15) Akiyama S, Inagaki M, Tsuji M, et al. mRNA study on Cu/Zn superoxide dismutase induction by hemodialysis treatment. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c107-14.
- 16) 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.
- 17) Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999; 69 (Suppl): S61-6.
- 18) Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 3035-45.
- 19) Johnson DW. Intravenous versus oral iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27: S255-60.
- 20) 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.
- 21) Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 905-14.
- 22) 友杉直久. ヘプシジンの発見とその後の発展. *日内会誌* 2010; 99: 1180-7.
- 23) Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46: 678-84.