クエン酸第二鉄の血液透析患者における有用性

菅沼 信也¹ 阿部 達弥² 西澤 喬光² 正木 一郎²

¹菅沼会腎内科クリニック世田谷人工透析内科

²菅沼会腎内科クリニック世田谷臨床工学部

キーワード：クエン酸第二鉄，リン吸着薬，代謝性アシドーシス，腎性貧血，血液透析

〈要旨〉

【目的】当院では代謝性アシドーシス補正効果の高いクエン酸含有無酢酸透析液を用いているが，一部の患者でアシドーシス補正が十分でない。そこで，血清重炭酸濃度上昇作用を有するリン吸着薬クエン酸第二鉄製剤（FC）の影響を後ろ向きに調査した。【対象と方法】当院通院外来維持透析患者で既存薬からFCに変更または追加した72名を対象に，FC投与開始前，投与3か月後のCKD-MBD，貧血指標と週中日の透析前血清重炭酸濃度を比較した。

【結果】透析前重炭酸濃度は，全例ではFC投与後変化はなかったが，22 mEq/L未満の患者30例では有意に上昇した。FC投与に伴いFC由来の鉄が吸収され，TSAT 20%未満かつ血清フェリチン値100 ng/mL未満の絶対的鉄欠乏の患者が著減し，ESA投与量が有意に減少した。【結語】FCはリン吸着および鉄補充に伴う貧血改善作用に加え代謝性アシドーシス補正作用を有し，特に異所性石灰化等のリスクとなる代謝性アシドーシス患者において有用なリン吸着薬になり得る。

Usefulness of ferric citrate in hemodialysis patients

Shinya Suganuma¹, Tatsuya Abe², Takamitsu Nishizawa², Ichiro Masaki²

¹Department of Artificial Dialysis, Kidney Clinic Setagaya

²Department of Clinical Engineering, Kidney Clinic Setagaya

Keywords: ferric citrate, phosphate binder, metabolic acidosis, renal anemia, hemodialysis

〈Abstract〉

【Aim】Hemodialysis (HD) using citrate-containing acetate-free dialysate had a strong ameliorating effect on metabolic acidosis in our clinic, but metabolic acidosis was not sufficiently improved in some HD patients. Ferric citrate (FC) is an iron-containing phosphate binder, and was reported to increase serum bicarbonate concentrations. The acidosis-ameliorating effect of FC was retrospectively investigated. 【Patients and Methods】Chronic kidney disease-mineral and bone disorder parameters, the anemia-related index, and the pre-dialysis serum bicarbonate concentration were compared in 72 outpatient maintenance HD patients who were changed from existing phosphate binders to FC or had FC added to their existing phosphate binders. 【Results】The data obtained before and 3 months after the initiation of FC treatment were compared. Although the mean pre-dialysis bicarbonate concentration was not affected by the administration of FC in all patients, it increased significantly in 30 patients with pre-dialysis bicarbonate concentrations of <22 mEq/L. The absorption of FC-derived iron led to the number of patients with absolute iron deficiency (defined as a transferrin saturation value of <20% and a serum ferritin level of <100 ng/mL) markedly decreasing, and the mean erythropoiesis-stimulating agent dose decreased significantly. 【Conclusion】FC is a phosphate binder, which ameliorates renal anemia and metabolic acidosis. It is particularly useful for HD patients with metabolic acidosis, who are at risk of ectopic calcification.

緒 言

透析患者は、腎機能の低下、廃絶に伴い、多くの患者が代謝性アシドーシスとなるため、透析療法により、水、電解質の補正とともにアシドーシスの補正が行われる。当院では、セントラル透析液供給システム (central dialysis fluid delivery system: CDDS) で、高い代謝性アシドーシス改善効果が報告¹⁾されているクエン酸含有無酢酸透析液、製品名: カーボスター®・P 透析剤 (Carbostar®: CAB) を用いた血液透析を施行している。しかし、CDDS では、すべての患者に同一組成の透析液が用いられるため、一部の患者では CAB を用いても十分なアシドーシス補正がなされていない。

2014 年 5 月、Ca 非含有リン吸着薬として、クエン酸第二鉄製剤、製品名: リオナ®錠 250 mg (ferric citrate: FC) が発売された。Yokoyama らは、FC は消化管内でリンを吸着してリン低下作用を示すのに加え、有効成分の 3 価鉄が一部吸収され、鉄補充に伴う腎性貧血改善作用や有効成分のクエン酸により血清重炭酸濃度が上昇することを報告している^{2,3)}。

そこで、FC のリン吸着作用、鉄代謝および腎性貧血に及ぼす影響に加え、pH、透析前重炭酸濃度に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。

I. 対 象

対象は、当院外来維持血液透析患者のうち、以下の基準を満たす患者 72 例である。

- 1) FC 服用開始時 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。
- 3) FC を 3 か月以上継続服用している。
- 4) FC 以外の経口鉄含有製剤を服用していない。

II. 方 法

1. 評価項目

FC 処方開始前および 3 か月後の血清リン値、補正 Ca 値、日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン (以下、CKD-MBD 診療ガイドライン)³⁾の達成率 (リンおよび補正 Ca の同時達成率)、鉄代謝指標として、トランスフェリン飽和度 (TSAT) および血清フェリチン値、貧血関連指標として赤血球数 (RBC)、平均赤血球ヘモグロビン量 (mean corpuscular hemoglobin: MCH) およびヘモグ

ロビン濃度 (Hb)、ダルベポエチン アルファ (Darbepoetin Alfa: DA) 換算 ESA (erythropoiesis stimulating agent) 投与量 (エポエチン ベータ: DA: エポエチン ベータ ベゴル = 300:1:1 とした週あたりの総量を DA 換算で算出)、ERI (erythropoietin resistance index, DA 換算 μg を Hb で除した値)、静注鉄剤 (含糖酸化鉄注射液、製品名: フェジン® 静注 40 mg) の処方患者数および投与量に加え、中 1 日の透析前 pH および重炭酸濃度を後ろ向きに調査した。

なお、当院では施設基準として、補正 Ca 値の管理目標値を 8.0~9.5 mg/dL に設定しているため、CKD-MBD 診療ガイドライン達成率は、ガイドライン基準の補正 Ca 値 8.4~10.0 mg/dL と 8.0~9.5 mg/dL の両方について算出した。

解析は、72 例全例で実施するとともに、FC 処方開始前の透析前重炭酸濃度 (中 1 日採血) が 22 mEq/L 未満であった 30 例の患者 (以下、代謝性アシドーシス患者) を抽出し、同様の解析を行った。

2. 統計処理

臨床検査値の経時変化は、対応のある t-検定を行った。ESA および静注鉄剤の投与量の変化は、Wilcoxon 符合付順位検定を行った。静注鉄剤使用患者数の変化は、Fisher の正確確率検定を行った。いずれの検定も $p < 0.05$ を有意水準とし、表記は平均値 $\pm$ SD とした。

3. 倫理的配慮

本研究は、腎内科クリニック世田谷倫理委員会の承認を得ており (承認番号 0009)、すべての患者からデータ使用の同意を得て実施した。

III. 結 果

1. 患者背景

基準を満たした 72 例全例、およびこのうち代謝性アシドーシス患者 30 例の患者背景を表 1 に示す。代謝性アシドーシス患者 30 例の患者背景は年齢、透析前 pH および重炭酸濃度を除き、全例 72 例と同様の分布であった。

鉄マーカーについては、TSAT 20% 未満かつ血清フェリチン値 100 ng/mL の絶対的鉄欠乏の患者は 72 例中 47 例 (65.3%)、代謝性アシドーシス患者 30 例中 16 例 (53.3%) であった。

FC は、FC 投与開始前のリン吸着薬に追加あるいは一部切替えて投与した。開始時用量は 250~750 mg/日で、期間中適宜増減した。

表 1 Baseline characteristics of the patients.

	All patients (n=72)	Acidic patients (n=30)
Male/Female	46/6 (63.9%/36.1%)	19/11 (63.3%/36.7%)
Age (years)	68.1 ± 13.1 (40~90)	61.1 ± 11.6 (43~85)
HD duration (years)	3.9 ± 3.9 (0~19)	3.8 ± 3.8 (0~13)
DM/non-DM	32/40 (44.4%/55.6%)	13/17 (43.3%/56.7%)
DW (kg)	60.3 ± 12.9	61.1 ± 11.6
Modality (HD/on-line HDF/I-HDF)	28/25/19	10/8/12
Q _B (mL/min)	293.2 ± 76.9	294.5 ± 86.5
HD time (min)	267.6 ± 33.0	272.6 ± 34.0
Phosphate (mg/dL)	5.31 ± 0.99	5.39 ± 1.00
Corrected Ca (mg/dL)	8.73 ± 0.49	8.60 ± 0.57
intact PTH (pg/mL)	235.6 ± 197.4	249.5 ± 256.2
pre-HD pH	7.42 ± 0.04	7.40 ± 0.03
pre-HD HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22.70 ± 2.71	20.17 ± 2.38
TSAT (%)	17.14 ± 11.31	18.81 ± 13.01
Ferritin (ng/mL)	55.2 ± 46.8	55.3 ± 50.4
RBC (10 ⁴ /μL)	354.7 ± 47.7	358.9 ± 52.2
MCH (pg)	28.85 ± 2.82	29.05 ± 2.86
Hb (g/dL)	10.11 ± 0.92	10.34 ± 0.93
ESA dose (DA conversion, μg/week)	29.8 ± 34.1	34.9 ± 42.1
ERI (μg/week/Hb in g/dL)	3.08 ± 3.64	3.29 ± 4.70
Number of patients administered IV iron	41 (56.9%)	18 (60.0%)
IV iron dose (mg/4 weeks)	35.9 ± 41.1	34.9 ± 42.1

HD: hemodialysis, DM: diabetes mellitus, DW: dry weight, HDF: hemodiafiltration, I-HDF: intermittent infusion HDF, Q_B: quantity of blood flow, TSAT: transferrin saturation, RBC: red blood cell, MCH: mean corpuscular hemoglobin, Hb: hemoglobin, ESA: erythropoiesis stimulating agent, DA: darbepoetin alfa, ERI: erythropoiesis resistance index, IV: intravenous

2. 血清リン値および補正 Ca 値の変化

全例では, FC 投与 3 か月後に血清リン値が有意に低下し, 補正 Ca 値は変化しなかった. また, 代謝性アシドーシス患者では, 血清リン値の低下傾向がみられたが有意ではなく, また, 補正 Ca 値は変化しなかった (表 2).

CKD-MBD 診療ガイドライン達成率は, 全例では, ガイドライン基準の補正 Ca 値 8.4~10.0 mg/dL を用いた場合, FC 投与開始前 65.3%, FC 投与 3 か月後 66.7% であった. また, 代謝性アシドーシス患者では, FC 投与開始前 53.3%, FC 投与 3 か月後 70.0% であった (図 1). なお, 当院基準の 8.0~9.5 mg/dL を用いた場合, FC 投与開始前 72.2%, FC 投与 3 か月後 73.6%, 代謝性アシドーシス患者では, FC 投与開始前 66.7%, FC 投与 3 か月後 73.3% であった.

3. 透析前 pH および重炭酸濃度の変化

全例では, 透析前 pH は低下傾向を認め, 重炭酸濃度は不変であった. 一方, 代謝性アシドーシス患者では, 透析前 pH は不変であったが, 重炭酸濃度は有意に上昇し, 30 例中 19 例が 22 mEq/L 以上となった (表 2).

4. TSAT および血清フェリチン値の変化

全例では, TSAT および血清フェリチン値は有意に

上昇した. 血清フェリチン値 300 ng/mL を超える症例はなかった. このうち, 代謝性アシドーシス患者では, TSAT は有意に上昇し, 血清フェリチン値は不変であった (表 2).

TSAT 20%未満かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の絶対的鉄欠乏の患者は, 全例では, FC 投与開始前 65.3% から 3 か月後 23.6% に著減し, TSAT 20% 以上かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の患者が FC 投与開始前 20.8% から 3 か月後 50.0% に増加した. 代謝性アシドーシス患者では, 絶対的鉄欠乏の患者は, FC 投与開始前 53.3% から 3 か月後 16.7% に著減し, TSAT 20% 以上かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の患者が FC 投与開始前 33.3% から 3 か月後 66.7% に増加した (図 2).

5. 貧血関連指標および ERI の変化

全例では, RBC, MCH および Hb は有意に上昇し, ERI は有意に低下した. 代謝性アシドーシス患者では, RBC は不変, MCH および Hb は有意に上昇し, ERI の低下傾向がみられた (表 2).

6. ESA 投与量および静注鉄剤投与量の変化

全例では, ESA 投与量は FC 投与 3 か月後に有意に減少した. また, 静注鉄剤の使用患者数および 4 週あたりの投与量ともに有意に減少した. 代謝性アシドー

表 2 Changes in clinical parameters after FC oral administration for 3 months.

All patients (n=72)			
	pre	3 month	P
Phosphorus (mg/dL)	5.31 ± 0.99	4.82 ± 1.11	0.002
Corrected Ca (mg/dL)	8.73 ± 0.49	8.80 ± 0.43	0.300
pH	7.42 ± 0.04	7.41 ± 0.03	0.087
Bicarbonate (mEq/L)	22.70 ± 2.71	22.92 ± 2.27	0.572
TSAT (%)	17.14 ± 11.31	25.47 ± 11.08	<0.001
Ferritin (ng/mL)	55.2 ± 46.8	78.7 ± 59.5	0.002
RBC (10 ⁴ /μL)	354.7 ± 47.7	374.1 ± 51.0	0.003
MCH (pg)	28.85 ± 2.82	29.99 ± 2.79	<0.001
Hb (g/dL)	10.11 ± 0.92	11.12 ± 1.05	<0.001
ERI (μg/week/Hb in g/dL)	3.08 ± 3.64	1.96 ± 2.31	0.004

Acidic patients (n=30)			
	pre	3 month	P
Phosphorus (mg/dL)	5.39 ± 1.00	4.84 ± 1.29	0.146
Corrected Ca (mg/dL)	8.60 ± 0.57	8.73 ± 0.35	0.305
pH	7.40 ± 0.03	7.40 ± 0.04	0.740
Bicarbonate (mEq/L)	20.17 ± 1.27	22.78 ± 2.38	<0.001
TSAT (%)	18.81 ± 13.01	27.46 ± 11.82	0.008
Ferritin (ng/mL)	55.3 ± 50.4	66.0 ± 36.1	0.307
RBC (10 ⁴ /μL)	358.9 ± 52.2	365.7 ± 45.6	0.457
MCH (pg)	29.05 ± 2.86	30.65 ± 2.52	<0.001
Hb (g/dL)	10.34 ± 0.93	11.08 ± 0.99	0.005
ERI (μg/week/Hb in g/dL)	3.29 ± 4.70	2.21 ± 2.43	0.197

TSAT: transferrin saturation, RBC: red blood cell, MCH: mean corpuscular hemoglobin, Hb: hemoglobin, ERI: erythropoiesis resistance index

シス患者では, ESA 投与量は不変であったが, 静注鉄剤は同様に有意に減少した (表 3)。

IV. 考 察

クエン酸は代謝を受けて重炭酸イオンを生成するため, 本邦ではクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤 (製品名: ウラリット®) がアシドーシスの改善の目的で使用され, 用量依存的な血中クエン酸濃度の上昇⁵⁾, アシドーシスの改善が報告されている⁶⁾。酸性尿の改善効果に関する臨床試験では, ウラリット® 3 g/日が重曹 6 g/日に相当する結果が得られており, ウラリット® が重曹より吸収率が高いためと説明されている⁷⁾。FC はクエン酸第二鉄水和物であり, 1 錠 250 mg 中に約 190 mg のクエン酸を含有する。実際, Yokoyama らは FC の開発試験において, 保存期腎不全患者¹⁾ならびに血液透析患者²⁾の血清重炭酸濃度を上昇させることを報告している。

慢性腎不全患者では, 腎機能の低下, 廃絶によって酸が血中に溜まり, 代謝性アシドーシスがひき起こされ, 蛋白異化や骨代謝への影響などが懸念される。Oka らは, 低い透析前重炭酸濃度が冠動脈石灰化の独

立した危険因子であることを報告している⁸⁾。また, 海外でも, Tentori らが, 約 1.7 万人の血液透析患者を対象とした DOPPS (dialysis outcomes and practice patterns study) の解析で, 透析前重炭酸濃度が低いほど全死亡の死亡リスクが高いことを報告している⁹⁾。さらに, Vashistha らは, Da Vita グループの約 11 万人の血液透析患者のデータから, 低い透析前重炭酸濃度は全死亡, 心血管死および感染症関連死のリスクが高いことを報告している¹⁰⁾。したがって, 代謝性アシドーシスを適切に補正することは重要であると考えられる。透析液にはアルカリ化剤が配合されているが, 本邦で用いられている透析液に含まれるアルカリ化剤の濃度および組成はさまざまであり, その中では CAB が最もアシドーシス補正効果の強い透析液であることが日本透析医学会統計調査委員会公募研究 (JRDR1001) にて明らかにされている¹⁾。

理想的には, 患者の状態に応じたテーラーメイド透析を行うべきであるが, 本邦では CDDS が普及しており, すべての患者に同一組成の透析液が用いられるため, 一部のアシドーシスの強い患者では十分な補正がなされていない。「わが国の慢性透析療法の現況」(以下, JSOT 統計調査) (2007 年 12 月 31 日現在)¹¹⁾によ

図 1 Changes in achievement rate of both serum phosphorus and corrected Ca concentrations in clinical practice guideline for CKD-MBD after FC oral administration for 3 months.

図 2 Changes in pH and serum bicarbonate concentration after FC oral administration for 3 months.

れば、22 mEq/L 未満の施設血液透析患者は約68% (20 mEq/L 未満では約41%) に及んでいる。当院では血液ガス分析は中1日の採血で行っているため、単純に

は比較できないが、アシドーシス補正作用の強いCABを用いても、透析前重炭酸濃度が22 mEq/L 未満の患者が約18%であり、このうち、本研究の対象患者

表 3 Changes in ESA dose, number of patients administered IV iron and IV iron dose after FC oral administration for 3 months.

All patients (n=72)			
	pre	3 month	P
ESA dose ($\mu\text{g}/\text{week}$)	29.8 ± 34.1	20.8 ± 23.1	0.002
Number of patients administered IV iron	41/72 (56.9%)	26/72 (36.1%)	0.019
IV iron dose (mg/4 weeks)	35.9 ± 41.1	19.8 ± 31.1	<0.001

Acidic patients (n=30)			
	pre	3 month	P
ESA dose ($\mu\text{g}/\text{week}$)	32.9 ± 45.2	23.4 ± 24.1	0.232
Number of patients administered IV iron	18/30 (60.0%)	9/30 (30.0%)	0.037
IV iron dose (mg/4 weeks)	34.9 ± 42.1	17.0 ± 35.1	0.015

ESA: erythropoiesis stimulating agents, IV: intravenous, FC: ferric citrate

72 例中 30 例 (42%) が 22 mEq/L 未満であった。週初めの中 2 日であれば、さらに透析前重炭酸濃度が低いであろうことを踏まえれば、特にアシドーシスの強い患者において透析前重炭酸濃度をより高める必要があると考えられた。

本研究は、当院における FC 使用実態を調査した後ろ向き観察研究であり、アシドーシス補正を目的とした FC 投与を行ったわけではないが、結果として透析前重炭酸濃度 22 mEq/L 未満の患者では、FC 投与 3 か月後の検査で有意な上昇がみられ、30 例中 19 例で 22 mEq/L 以上 (平均値 22.78 mEq/L) となった。このとき、pH の上昇はみられず全例ではむしろ低下傾向を認めた。JSDT 統計調査 (2009 年 12 月 31 日現在) では、透析前 pH 7.45 以上では 7.35~7.40 (対照) に比して有意に生命予後不良であることが報告された。一方、Yamamoto らは、同じデータベースを用いた解析で、透析前 pH 7.40 以上は全死亡、心血管疾患による死亡の独立した危険因子であると報告したが¹²⁾、pH 7.40 以上での層別は JSDT 統計調査における pH 7.45 以上の影響を強く受けている可能性が示唆される。いずれにしても、これらは観察研究であり、介入によって pH が高くなった場合については明らかではないが、本研究において透析前重炭酸濃度が上昇しても pH は上昇しなかったことは好ましい結果であったと考えられる。また、FC が透析前重炭酸濃度 22 mEq/L 以上の患者の重炭酸濃度をさらに上昇させることはなく、少なくとも今回用いた用量の FC では過補正になることはなかった。

なお、透析後重炭酸濃度については測定していないが、正井らは、週末の透析前重炭酸濃度は週初めに比して有意に高いが、透析後重炭酸濃度は有意差のないこと、また、透析液 pH を高めに設定すると透析後重

炭酸濃度が高くなることを報告した¹³⁾。このように、透析後の重炭酸濃度は透析液組成に依存することが明らかにされていることから、FC 投与が透析後の過補正を助長する懸念はないものと考えられる。

これらのことから、CDDS の課題として、同一組成の透析液を用いるために認めるアシドーシスが十分に補正されていない患者において、特に FC の高い有用性が期待される。

FC は、投与開始前のリン吸着薬に追加あるいは一部切替えて、250~750 mg/日の用量で開始し、期間中適宜増減した。その結果、全例では血清リン値が有意に低下し、また代謝性アシドーシス患者でも同程度の低下傾向がみられた。CKD-MBD 診療ガイドラインでは、補正 Ca 値の管理目標値を 8.4~10.0 mg/dL としているが、当院では COSMOS study¹⁴⁾ の結果などを考慮し、8.0~9.5 mg/dL で管理している。このため、リン吸着薬としても主に Ca 非含有リン吸着薬を処方しているが、FC も Ca 非含有リン吸着薬のひとつであるため、FC 投与により補正 Ca 値に変化はなかった。

血清リン値および補正 Ca 値の両方が管理目標値に入った達成率は、全例では、ガイドライン基準を用いた場合、FC 投与 3 か月後 66.7%、当院基準を用いた場合、73.6%であった。このうち、代謝性アシドーシス患者では、ガイドライン基準では 70.0%、当院基準でも 73.3%であった。このように Ca を上昇させることなく、良好なリン管理を達成し得た。

FC は 1 錠 250 mg 中に 3 価の鉄を約 60 mg 含有するため、FC 投与に伴い、TSAT は有意に高くなり、血清フェリチン値も全例では有意に増加した。TSAT 20% 未満かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の絶対的鉄欠乏患者の割合は、全例では、FC 投与開始前 65.3% から 23.6% に著減し、TSAT 20% 以上かつ血清

図 3 Changes in distribution of TSAT and serum ferritin concentration after FC oral administration for 3 months.

フェリチン値 100 ng/mL 未満の患者が FC 投与開始前 20.8% から 50.0% に増加した。血清フェリチン値が 300 ng/mL を超える患者はなかった。代謝性アシドーシス患者に限っても同様であった。当院では、これまで鉄補充には慎重であったが、その結果として 6 割以上の患者が絶対的鉄欠乏であったことが明らかとなり、適切な鉄補充について見直す機会となった。FC は鉄補充を目的とした医薬品ではないが、鉄を含有する以上、鉄をみながらリンをコントロールすることが必要である。今回、FC を投与した多くの患者で鉄欠乏状態の改善がみられ、TSAT 20% 以上かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の患者が著しく増加し、FC 由来の鉄が効率良く利用されていることが示唆された。しかしながら、FC を投与しても未だ絶対的鉄欠乏患者が 23.6% 存在し、TSAT 20% 未満の患者は 33.3% 存在したことから、今後、併用するリン吸着薬の比率を見直しつつ、FC の増量を考慮すべきと考えられた。

FC 投与により Hb が上昇し、それに伴い ESA 投与量が減少した。これは主として FC の構成成分である鉄が吸収された結果と考えられるが、MCH 上昇のみならず、興味深いことに ESA 投与量減少にもかかわらず、RBC が有意に増加した。鉄が赤芽球の分化、脱核にも関わっていることが指摘されており¹⁵⁾、ERI 低下は FC 由来の鉄が Hb 合成のみならず、RBC 増加にも一部寄与している可能性が示唆された。

また、Diskin らは鉄欠乏のない血液透析患者において、ESA 投与量に関連する有意な独立した因子として、血清リン値と正の相関、血清重炭酸濃度と負の相関があることを報告している¹⁶⁾。本研究において、FC 投与により鉄吸収および血清リン値低下、さらに代謝性アシドーシスの患者では透析前重炭酸濃度上昇が認められたことから、これらの作用が相俟って ESA 投与量が減少した可能性がある。

FC 投与により鉄が吸収された結果、従来、鉄補充の目的で使用していた静注鉄剤の処方患者数が有意に減少し、投与量も有意に減少した。静注鉄剤は経口鉄剤に比して心血管イベント発症、感染症による入院のリスクが高いとの REVOKE Trial での報告¹⁷⁾、静注での鉄剤投与は経口鉄剤より感染症のリスクが上昇するとの systematic review¹⁸⁾がある。また、静注鉄剤は副作用予防の観点から、2 分以上かけてゆっくり投与しなければならないとされている。一般に静注鉄剤は透析終了時に投与されることが多いが、透析装置の操作を含む他の業務で多忙なため、当院では透析終了時の投与を透析中の投与に変更し、スタッフ業務の軽減を図っている。しかし、静注鉄剤はプレフィルドシリンジ化されていないため、調製の手間を要し、アンプルカットに伴う微小なガラス片の混入や怪我のリスクもあり、スタッフの負担となっている。一方、経口鉄剤は、しばしば悪心・嘔吐などの消化器症状を呈し、服

薬順守の課題がある。しかし, FC は悪心・嘔吐の消化器症状はほとんどみられず, また, リン吸着薬として服用すれば, 別途経口鉄剤を服用する必要もない。さらに静注鉄剤の投与も不要あるいは減少することから, 患者, スタッフの双方にメリットがあるといえる。

なお, FC 投与 3 か月後の DA 換算の ESA 投与量は 20.8 $\mu\text{g}/\text{週}$ (全例平均) であり, 当院の鉄欠乏のない患者における投与量に比して多い傾向であった。Hamano らの報告では, DA の反応性が最も良い TSAT およびフェリチン値は, それぞれ 30~40% および 100~200 ng/mL 程度であった¹⁹⁾。本研究の FC 投与量下では一部の患者では未だ鉄が充足されておらず, ESA に依存した貧血管理が行われている可能性がある。日本透析医学会 2015 年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン²⁰⁾に沿った適切な管理を目指し, FC 投与量を設定すべきと考えられた。

FC 投与により ESA 投与量の削減を含む総薬剤費削減効果は約 3,200 円/患者/月 (年間約 4 万円) と試算された。未だ絶対的鉄欠乏の患者が存在することを踏まえれば, さらなる削減が可能と推測される。ただし, ESA 削減が可能であった患者は, 鉄欠乏のある患者で顕著であり, ESA 投与量を削減するために漫然と鉄を補充することを目指すべきではない。あくまでも ESA と鉄をバランス良く投与することが重要と考えられる。

結 論

FC は, リン吸着および鉄補充に伴う貧血改善作用に加え, 代謝性アシドーシス補正作用を有し, 特に異所性石灰化等のリスクとなる代謝性アシドーシスを有する血液透析患者において有用なリン吸着薬になり得る。

利益相反: 申告すべき利益相反はなし。

文献

- 山本忠司, 伊達敏行. 血液透析液・補充液. 腎と透析 2014; 増刊号: 176-80.
- Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 543-52.
- 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.
- 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012; 45: 301-56.
- 小川由英, 宇治康明. CG-120 投与の健常人に及ぼす影響—単回投与試験—. 薬理と治療 1986; 14: 5251-72.
- 松田一郎, 田中恒男, 北川照男, 他. 腎尿細管性アシドーシスに対する CG-120 の臨床評価—重曹とのクロスオーバー試験成績—. 小児科臨床 1986; 39: 2257-66.
- 上田泰, 御巫清允, 熊谷朗, 他. 尿アルカリ化剤 CG-120 (ウラリット-U) の臨床評価—重曹を対照とした多施設の非盲検 well controlled trial—. 臨床評価 1981; 9: 421-33.
- Oka M, Ohtake T, Mochida Y, et al. Correlation of coronary artery calcification with pre-hemodialysis bicarbonate levels in patients on hemodialysis. Ther Apher Dial 2012; 16: 267-71.
- Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2013; 62: 738-46.
- Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlén K, Mehrotra R. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: Relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Nephrol 2013; 8: 254-64.
- 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の実況 (2007 年 12 月 31 日現在). 東京: 日本透析医学会, 2008.
- Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 2015; 66: 469-78.
- 正井基之, 坂井健彦, 内野順司, 他. カーボスター透析液の調整と慢性維持透析患者の酸塩基平衡. 透析会誌 2013; 46: 651-9.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Camblor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1542-51.
- Byrnes C, Lee YT, Meier ER, et al. Iron dose-dependent differentiation and enucleation of human erythroblasts in serum-free medium. J Tissue Eng Regen Med 2016; 10: E84-9.
- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? Nephrology 2006; 11: 394-9.
- Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. Kidney Int 2015; 88: 905-14.
- Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intra-

- venous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; 15: 347: f4822.
- 19) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl* 2015; 5: 23-32.
- 20) 日本透析医学会. 2015年版 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 2016; 49: 89-158.