鉄飽和指数 16%未満の血液透析患者における クエン酸第一鉄ナトリウムの有効性の検討

湯 浅 健 司 福 森 知 治 西 川 宏 志 山 本 省 一
山 本 晶 弘 竹 中 章 寺 尾 尚 民
高知高須病院

key words : 腎性貧血, クエン酸第一鉄ナトリウム, 鉄欠乏, フェリチン, エリスロポエチン

〈要旨〉

鉄飽和指数 (FeSI) 16%未満の血液透析患者にクエン酸第一鉄ナトリウムを投与し, その有用性ととも, 鉄欠乏を把握するに適切な指標を検討した。

エポ併用群では鉄補充に伴い Hb の有意の増加がみられ貧血が改善されたが, 鉄単独群では Hb は変化せず, 鉄が造血に有効に利用されていないことが示唆された。フェリチン (Frt) $< 50 \text{ ng/ml}$ の群が Frt $\geq 50 \text{ ng/ml}$ の群より投与 3 か月後の ΔHb が大きかった。またエポ投与例においてはエポ反応不良群 (鉄投与前 Hb $\leq 8.5 \text{ g/dl}$) でのみ有意な貧血の改善を認めた。赤血球恒数からみると, 低色素性小球性貧血を示したのは 2 例 (6%) に過ぎず, 多くは正色素性正球性貧血 (68.7%) であった。鉄剤投与 3 か月後に Hb が 1 g/dl 以上増加した反応例は 10 例 (32%) にみられ, 低 MCV, 低 MCH の 2 例のみならず MCV, MCH 正常の 6 例 (6/20), 高 MCV 正 MCH の 1 例 (1/6) など MCV, MCH が低くなくても有効な症例が存在した。透析患者の鉄欠乏状態は MCV, MCH, Fe, FeSI のみからは把握しがたく Frt 値の変動の観察が必要で, 血清 Frt 値 50 ng/ml 未満では鉄欠乏にあることが示唆された。

Assessment of the efficacy of sodium ferrous citrate in hemodialysis patients with an iron saturation index of less than 16%

Kenji Yuasa, Tomoharu Fukumori, Hiroshi Nishikawa, Shoichi Yamamoto, Akihiro Yamamoto, Akira Takenaka, Naotami Terao

Department of Urology, Kochi Takasu Hospital

The usefulness of sodium ferrous citrate administration was investigated in 31 hemodialysis patients with an iron saturation index (FeSI) below 16%. Patients receiving recombinant erythropoietin (rEPO) therapy showed a significant increase in Hb with ferrous citrate administration. In contrast, the group administered iron alone showed no significant change in Hb, suggesting that iron is not utilized effectively for hematopoiesis. Patients with ferritin (Frt) levels below 50 ng/ml showed better responses to ferrous therapy than those whose Frt exceeded 50 ng/ml . The low response group for rEPO (Hb $\leq 8.5 \text{ g/dl}$) had a significant increase in Hb after ferrous administration, but the high response group for rEPO (Hb $> 8.5 \text{ g/dl}$) showed no change.

Hypochromic microcytic anemia was observed in only 2 patients (6%), while most (68.7%) of the patients had normochromic normocytic anemia. At 3 months after administration, 10 patients (32%) showed a more than 1 g/dl increase in Hb, and 8 of these patients demonstrated nonhypochromic and/or nonmicrocytic anemia. These results suggest that it is difficult to determine iron deficiency by MCV, MCH, Fe or FeSI and Frt level below 50 ng/ml is considered to be a more precise marker for iron deficiency.

緒言と目的

血液透析患者の腎性貧血はエリスロポエチン (rEPO) の登場で劇的に改善されてきたが、少数ではあるが十分な造血反応が認められず、その要因として、鉄欠乏の合併が最も高頻度であるとされている¹⁾。その場合でも透析症例では典型的な低色素性小球性貧血の型を示さず、鉄欠乏状態を知るには血清鉄 (Fe)、ferritin (Frt) の低下が良い指標になると報告されている²⁾。今回、鉄飽和指数 (Fe saturation index, FeSI) 16%未満の血液

透析患者に対し、赤血球恒数による貧血の分類を試みるとともに、クエン酸第一鉄ナトリウムを投与しその有用性、および鉄欠乏状態の把握に適切な指標についても検討した。

対象

FeSI 16%未満を鉄欠乏とし、クエン酸第一鉄ナトリウム投与後 3 か月経過観察しえた血液透析 (HD) 患者 31 名を対象とした。31 例中 21 例はすでに rEPO 投与を受けている (rEPO 3,000 ～ 9,000 単位/週、平均 4,950 単位/週) 維持期症例で

表 1 クエン酸第一鉄ナトリウム投与前後における検査値

		(n) 投与前		(n) 投与 3 か月後		有意差検定 (投与後 vs 投与前)
RBC (万/mm ³)	全体群	31	303.3±45.3	31	324.5±46.1	NS
	エポ併用群	20	297.1±36.9	20	321.3±33.9	p<0.05
	鉄単独群	11	314.6±55.7	11	330.5±61.9	NS
Hb (g/dl)	全体群	31	8.9±0.9	31	9.5±1.1	p<0.05
	エポ併用群	20	8.8±0.9	20	9.5±0.9	p<0.05
	鉄単独群	11	9.1±0.9	11	9.7±1.3	NS
Ht (%)	全体群	31	28.4±3.5	31	29.8±3.5	NS
	エポ併用群	20	28.2±3.5	20	29.7±2.7	NS
	鉄単独群	11	28.8±3.4	11	29.9±4.7	NS
Fe (μg/dl)	全体群	31	34.4±8.4	29	43.7±17.6	p<0.01
	エポ併用群	20	34.5±9.4	19	45.4±20.1	p<0.05
	鉄単独群	11	34.2±6.4	10	40.3±10.7	NS
FeSI (%)	全体群	31	12±2.9	29	15.9±5.3	p<0.01
	エポ併用群	20	12.1±2.9	19	16.3±5.6	p<0.01
	鉄単独群	11	11.7±2.7	10	15±4.6	NS
Frt (ng/ml)	全体群	31	53.5±67.2	29	49.1±60.9	NS
	エポ併用群	20	61.3±73.1	19	50.8±68.7	NS
	鉄単独群	11	39.3±52	10	45.9±42.2	NS
MCV (μm ³)	全体群	31	94.2±7.8	31	92.1±4.8	NS
	エポ併用群	20	95.1±7.9	20	92.6±3.5	NS
	鉄単独群	11	92.6±7.3	11	91.1±6.4	NS
MCH (pg)	全体群	31	29.6±1.9	31	29.5±1.5	NS
	エポ併用群	20	29.7±1.5	20	29.5±1.3	NS
	鉄単独群	11	29.3±2.5	11	29.5±1.9	NS
UIBC (μg/dl)	全体群	31	256.8±52.1	29	232.3±43	NS
	エポ併用群	20	251.8±51.5	19	231.2±46.4	NS
	鉄単独群	11	265.9±51.9	10	234.3±35.7	NS

(t 検定)

表 2 クエン酸第一鉄ナトリウム投与 3 か月後の Δ Hb
—Frt<50 ng/ml vs Frt $\geq$ 50 ng/ml—

		投与 3 か月後 Δ Hb (g/dl)	有意差検定 (Frt<50 ng/ml vs Frt $\geq$ 50 ng/ml)
全 体	Frt<50 ng/ml (N=24)	0.75 $\pm$ 0.63	} p<0.05
	Frt $\geq$ 50 ng/ml (N=7)	0.16 $\pm$ 0.57	
エポ併用群	Frt<50 ng/ml (N=14)	0.78 $\pm$ 0.59	} NS
	Frt $\geq$ 50 ng/ml (N=6)	0.32 $\pm$ 0.44	
鉄単独群	Frt<50 ng/ml (N=10)	0.70 $\pm$ 0.69	—

(Mann-Whitney test)

表 3 クエン酸第一鉄ナトリウム投与前後における検査値
—エポ反応良好群 vs 反応不良群—

		投与前	投与 3 か月後	有意差検定 (投与後 vs 投与前)
エポ反応良好群 (N=11) Hb>8.5 g/dl	Hb (g/dl)	9.5 $\pm$ 0.7	10.0 $\pm$ 0.7	NS
	Ht (%)	30.2 $\pm$ 3.4	31.2 $\pm$ 2.3	NS
	Fe (μ g/dl)	36.2 $\pm$ 7.8	47.5 $\pm$ 19.9	NS
	FeSI (%)	12.0 $\pm$ 2.7	16.4 $\pm$ 6.3	NS
エポ反応不良群 (N=9) Hb $\leq$ 8.5 g/dl	Hb (g/dl)	8.0 $\pm$ 0.3	8.7 $\pm$ 0.6	p<0.01
	Ht (%)	25.7 $\pm$ 1.1	27.9 $\pm$ 1.9	p<0.01
	Fe (μ g/dl)	32.3 $\pm$ 10.7	42.6 $\pm$ 20.0	NS
	FeSI (%)	12.3 $\pm$ 3.1	16.2 $\pm$ 4.6	NS

(t 検定)

ある (エポ併用群)。他の 11 例は rEPO 非投与例である (鉄単独群)。なお出血性病変を有する例、鉄剤投与期間中もしくは前後で rEPO を新しく投与したり rEPO の増減、中止した症例は除外した。男性 15 名、女性 16 名で、平均年齢 56.9 (35~84) 歳、平均透析期間 88.5 (6~247) か月であった。原疾患は慢性腎炎 28 名、嚢胞腎 2 名、糖尿病 1 名であった。これらの背景にエポ併用群と鉄単独群で有意差はみられなかった。

方法

クエン酸第一鉄ナトリウム 1 錠 (50 mg) を夕食後もしくは 2 錠を透析後に投与した。投与前と投与 3 か月後で RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, Fe,

UIBC, Frt, FeSI を算定するとともに、各パラメータについて投与前と投与後で有意差検定を行った。検定に当たっては全体とともに、エポ併用群と鉄単独群についても検討を行った。統計学的解析には群内検定に t 検定を、群間検定には Mann-Whitney 検定、赤血球恒数分布の変化には正規分布を応用した比率の差の検定を用いた。

結果

まず全体の 31 例をみると、Hb, Fe, FeSI は投与 3 か月後に有意の増加を認めた。RBC, Ht, Frt, MCV, MCH に有意の増減はなかった。次にエポ併用群では、RBC, Hb, Fe, FeSI は鉄剤投与後有意の増加を認めた。一方、鉄単独群ではいずれの

表 4 MCV, MCH の変化

治療前					治療後				
MCV MCH	<83	83~99	>100	合計	MCV MCH	<83	83~99	>100	合計
≤28	2(2)	3(1)	0	5	≤28	0	5	0	5
28~35	0	20(6)	6(1)	26	28~35	0	24	2	26
>35	0	0	0	0	>35	0	0	0	0
合計	2	23	6		合計	0	29	2	

()内は鉄剤投与3か月後 Hb の増加 (Δ Hb) 1 g/dl 以上の反応群を示す

図 投与前 Hb とフェリチンの相関
—rEPO 維持投与例—

パラメータにも有意の増減はなかった(表1)。次に鉄剤投与3か月後における Hb の増加 (Δ Hb) を $\text{Frt} < 50 \text{ ng/ml}$ の群と $\text{Frt} \geq 50 \text{ ng/ml}$ の群に分けて検討した。全体では $\text{Frt} < 50 \text{ ng/ml}$ の群のほうが $\text{Frt} \geq 50 \text{ ng/ml}$ の群よりも有意に大きかったが、エポ併用群では両群間に有意差はなかった(表2)。投与前 Hb と投与前 Fe, FeSI, Frt との相関関係について検討を行った結果、エポ併用群において投与前 Hb と投与前 Frt との間に負の相関を認めた($p < 0.05$)(図)。エポ併用群を鉄剤投与開始時期の Hb 値により2群に分け、 $\text{Hb} > 8.5 \text{ g/dl}$ をエポ反応良好群、 $\text{Hb} \leq 8.5 \text{ g/dl}$ をエポ反応不良群とし投与前後での検討を行った結果、エポ反応不良群では Hb, Ht が投与後有意に増加した(表3)。次に赤血球恒数の変化について検討した。治療前 MCV, MCH とともに低いものは2/31(6%)、MCV 正常, MCH 低値は3/31(9%)、MCV, MCH 正常は20/31(64%)、MCV 高値、

MCH 正常6/31(19%)であった。治療後は低 MCV 低 MCH はゼロとなり、正常 MCV, 低 MCH が5/31(16%)、MCV, MCH 正常24/31(77%)、MCV 高値, MCH 正常2/31(6%)であった。MCV 正常は23例(74%)から29例(93%)と有意に増加していた($p < 0.05$)。MCH は不変であった。鉄剤投与3か月後における Hb の増加 (Δ Hb) が 1 g/dl 以上の反応群は、MCV や MCH が低い症例に3例、MCV, MCH 正常に6例、MCV 高値 MCH 正常に1例認めた(表4)。

考案

rEPO が使用されるようになって、血液透析患者の腎性貧血は著明に改善されてきた。透析患者において rEPO 使用時に鉄剤投与の必要性はしばしば認められる事実であるが、必ずしも典型的な低色素性小球性貧血の型を示さない。そのため鉄剤の投与は血清鉄, Frt 値の低下を指標として実施すべきであると指摘されており、透析患者の鉄代謝がクローズ・アップされてきている。今回、鉄飽和指数16%未満を鉄欠乏性貧血の指標として鉄補充療法を行い検討した結果、全体群およびエポ併用群において貧血の改善を認めた。また rEPO 投与をうけている維持期例では鉄剤投与前 Hb 値と投与前 Frt 値間に負の相関関係を認め、rEPO 投与中では鉄の有効利用がなされた結果、Hb が増加し貯蔵鉄としての Frt 値が減少したものと考えられた。一方鉄単独群では Frt 値が増加したが、Hb の有意の増加がないことより鉄剤が造血に有効に利用されていない例が多いことが示唆された。鉄剤単独では透析患者の貧血改善には不十分であり、rEPO と併用することが有用であ

と考えられる。またエポ投与例においては、エポ反応不良群で鉄補充後有意な貧血の改善がみられ、エポ反応不良の原因として鉄欠乏の存在が考えられた。赤血球恒数については低色素性、小球性であったのは僅か2例であり、64.5% (20/31) が正色素性正球性貧血を示していた。鉄補充に対する反応性をみると低色素性小球性の2例以外にも、MCV, MCH 正常な20例中6例に、高MCV正MCH 6例中1例に反応例がみられた。このようにMCV, MCH が低くなくても有効な症例が存在したことから透析患者の鉄欠乏性貧血には、低MCV, MCH を呈する例は極めて少なく、多くはMCV, MCH からみると鉄欠乏型を示さないと考えられた。こうした透析患者においては鉄欠乏状態を知る指標として血中Frt値が最も適切とされ、50 ng/ml ないし 30 ng/ml 以下では確実に鉄欠乏状態にあると報告されている³⁻⁷⁾。今回の検討でも、Frt < 50 ng/ml の群が Frt ≥ 50 ng/ml より3か月後 ΔHb が有意に大きく、Frt 値 50 ng/ml 未満では鉄欠乏状態にあることが強く示唆された。

結論

FeSI < 16% の血液透析患者の貧血に対しクエン酸第一鉄ナトリウム投与し以下の結果が得られた。

- 1) 鉄剤単独投与では貧血の改善には不十分であり、rEPO を併用することが必要である。
- 2) rEPO 維持期例ではエポ反応不良群が有意に良好な貧血改善を示した。
- 3) FeSI < 16% であっても、赤血球恒数から鉄

欠乏性貧血の血液像を示す例は極めて少数であった。

- 4) Frt < 50 ng/ml では鉄欠乏状態にあると考えられた。

文献

- 1) 鈴木正司：エリスロポエチンの臨床—治療効果，副作用および無効例—。透析会誌 23：109-110, 1990
- 2) 厚生科学研究・腎不全医療研究班：リコンビナント・エリスロポエチンによる腎性貧血治療ガイドライン。平成元年度厚生科学研究：腎不全医療研究事業研究報告書，p 59-62, 1990
- 3) Mirahamadi KS, Wellington LP, Winer RL, Dabir-Vaziri N, Byer B, Gorman JT, Rosen SM：Serum ferritin level. Determinent of iron requirement in hemodialysis patients. JAMA 238：601-603, 1977
- 4) 大平整爾，阿部憲治，長山 誠，中村健児，荻原良治，今 忠正：腎性貧血に対するrHuEPO投与時の無効および低反応例の検討—特に低トランスフェリン飽和度例について—。透析会誌 25：1205-1212, 1992
- 5) Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Clement HF：Iron balance in hemodialysis patients. Ann Intern Med 87：710-713, 1977
- 6) Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender STE, Lediggham JGG, Oliver DO：Iron metabolism in haemodialysis patients. QJ Med 48：369-391, 1979
- 7) 川口良人：腎性貧血とエリスロポエチン—無効症例の検討。透析会誌 24：79-80, 1991