維持透析患者の鉄欠乏に対する治療 —各種鉄剤の比較検討と血中 PTH 値への効果—

柴田 昌典 内山 秀男 福島 光夫 谷口 信吉
宇佐美 一政 川島 司郎*
泰玄会病院透析室 藤田保健衛生大学腎内科*

key words : 腎性貧血, 鉄欠乏, 静注鉄剤, 二次性副甲状腺機能亢進症, intact-PTH

〈要旨〉

鉄欠乏を伴う腎性貧血の患者に erythropoietin (rHuEPO) と同時に 3 種類の静注用鉄剤, フェジン® (含糖酸化鉄剤), ブルタール® (コンドロイチン硫酸鉄), フェリコン® (シデフェロン) を投与し, その効果を比較検討した。貧血の改善効果は, 3 剤ほぼ同等であったが, 血中副甲状腺ホルモン値がフェジン® によってのみ約 20% ($p < 0.05$) 低下した。副甲状腺機能亢進症を合併する鉄欠乏患者にはフェジン® の投与が望ましく, 副甲状腺機能低下症の症例にはブルタール® あるいはフェリコン® を投与すべきであろう。

Treatment of iron deficiency in patients on maintenance hemodialysis —Comparative study of three different iron compounds including the effect on the serum parathyroid hormone level—

Masanori Shibata, Hideo Uchiyama, Mitsuo Fukushima, Shinkichi Taniguchi, Kazumasa Usami, Shiro Kawashima*

Department of Dialysis, Taigenkai Hospital ; Department of Nephrology, Fujita Health University*

The effects of three iron compounds, Fesin® (polysaccharated iron), Blutal® (chondroitin sulfate iron) and Ferricon® (sideferon), for patients with iron-deficient anemia on maintenance hemodialysis were determined when they were administered intravenously with recombinant human erythropoietin. Essentially the same improvement was obtained by these agents, but the serum parathyroid hormone level was decreased about 20% ($p < 0.05$) only by Fesin®. From this point of view Fesin® seemed the best for treating iron-deficient renal dialysis patients having secondary hyperparathyroidism, and Blutal® and Ferricon® should be administered to the patients with hypoparathyroidism.

緒 言

慢性腎不全患者の腎性貧血は, recombinant human erythropoietin (rHuEPO) の登場以来劇的に改善されたが, 長期維持透析を受けている患者には, 意外に鉄欠乏状態が多く鉄剤を併用しないと十分な効果を得られないことも多い¹⁾。注射用の鉄剤には種々の化合物が使用に供されているが, 透析患者にどの鉄剤が貧血改善, あるいはその他の作用から最も適当であるか, との検討はなされていない。我々は, 以前に鉄剤の静

注により二次性副甲状腺機能亢進症を合併した 4 症例で, 血中 PTH が顕著に低下したことを報告したが²⁾, あらためて今回 3 種の静注鉄剤の効果について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

当院にて維持透析を行っている慢性腎不全患者のうち, rHuEPO が投与されているが, 明らかな鉄欠乏のため貧血を有し, 同時に二次性副甲状腺機能亢進症を合併している患者 35 名を無作為に 12 名・11 名・12

図 1 Effects of three iron products on hemoglobin (a), iron and TIBC (b), and ferritin (c). circle : fesin®, square : ferricon®, and triangle : blutal®, Bars : standard errors

名の 3 群に分け各群に 1 か月間にわたり毎透析終了時、すなわち週 3 回フェジン® (含糖酸化鉄) 1 管 (40 mg), プルタル® (コンドロイチン硫酸鉄) 1 管 (40 mg), フェリコン® (シデフェロン) 1 管 (50 mg) を静注した。対象患者の選定にあたっては、ヘモグロビン 7.0 g/dl 以下、ヘマトクリット 25% 以下、赤血球数 220 万/ μ l 以下でかつフェリチン 20 ng/ml 以下、UIBC 300 μ g/dl 以上のものは全例とし、rHuEPO への反応が不良で UIBC 320 μ g/dl 以上、フェリチン 35 ng/ml 以下のものにも投与した。なお各群間の貧血、鉄代謝マーカー、intact-PTH, AIP, Ca, Pi について鉄剤投与前には統計的有意差は認めなかった。なお、二次性副甲状腺機能亢進症の診断は血清 PTH 値、骨の X 線像、骨密度定量に血清 Ca, Pi, AIP の結果をあわせ臨床的に行った。鉄代謝のマーカーを含めた末梢血液検査成績と血中 intact-PTH 値、およびその他の変動を経過を追って検索したが、このうち血清カルシウム値は、アルブミン値から Payne の式を用いて補正した³⁾。なお、すべての患者に鉄剤投与中は輸血を行わず、rHuEPO の投与量の変更も行っていない。また血中 PTH 値に影響すると思われるカルシウム製剤、ビタミン D 製剤の用量も変更しなかった。また統計学的有意差は Student *t*-test と one way repeated measures analysis of variance (ANOVA) により検定した。

II. 結 果

3 種の静注鉄剤を投与した患者の貧血、鉄代謝と二次性副甲状腺機能亢進症に関する各種マーカーの測定結果を投与前後についてまとめて表に示した。なお、フェジン® の投与により血中 PTH の低下が 10% 以上みられた症例とみられなかった患者については、A-1, A-2 と分けて示している。

図 1 に今回検討した 3 種の静注鉄剤の貧血改善効果を示したが、図 1 a はヘモグロビン濃度、図 1 b は TIBC と血清鉄、図 1 c はフェリチン値の変化である。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットはフェリコン® により最も改善されているが、3 剤間に統計的な有意差はなく各剤同等と考えられた (表・図 1)。ところがフェリチンの増加と UIBC の低下についてみると、フェリコン® とプルタル®, フェジン® の間に有意の差がありフェリコン® が最も有効と判定された (図 1 c・表)。これは鉄としての総投与量がフェリコン® ではフェジン®, プルタル® に比し 25% 多いということによるものとも考えられる。次に血中 intact-PTH 等の変動をみると、表と図 2 a に示すようにフェジン® では 1 か月間の投与により 20% 低下 ($p < 0.05$) したが、プルタル®, フェリコン® にはこのような効果は全くなかった。一方図 2 b, c, d に示

表 Effect of three iron compounds on iron-deficient anemia and serum PTH with related examinations.

	Duration of dialysis (y)	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	Ferritin (ng/ml)	UIBC ($\mu\text{g/dl}$)	TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	Fe ($\mu\text{g/dl}$)	int-PTH (pg/ml)	int-PTH (%)	*Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	ALP (K.A.)	
A-1 n=7	6.8 ± 2.2	263 ± 32	7.1 ± 1.0	23.4 ± 2.9	14.5 ± 6.0	352 ± 34	395 ± 37	44 ± 11	435 ± 373		8.6 ± 1.0	7.6 ± 1.6	11.0 ± 6.7	before
		305 ± 30	9.0 ± 1.1	28.8 ± 3.2	89.4 ± 63.4	232 ± 18	295 ± 17	63 ± 10	208 ± 234	63.8 ± 27.1	9.1 ± 1.1	7.3 ± 2.1	9.8 ± 4.8	after
A-2 n=5	12.4 ± 3.4	290 ± 27	7.7 ± 1.2	25.2 ± 3.5	24.1 ± 11.2	322 ± 40	367 ± 45	45 ± 15	1406 ± 923		9.0 ± 1.7	8.0 ± 1.3	50.1 ± 49.4	before
		321 ± 40	9.2 ± 1.8	29.1 ± 4.9	99.3 ± 22.2	214 ± 34	280 ± 40	66 ± 20	1355 ± 798	99.5 ± 11.7	8.6 ± 1.6	8.6 ± 1.1	51.1 ± 52.6	after
B n=12	6.9 ± 2.9	265 ± 28	7.1 ± 0.7	23.9 ± 2.6	13.2 ± 5.8	343 ± 19	384 ± 19	41 ± 6	474 ± 374		9.0 ± 0.7	7.5 ± 1.5	11.0 ± 5.5	before
		309 ± 35	9.2 ± 1.0	30.5 ± 3.6	237.1 ± 105.8	196 ± 35	270 ± 34	74 ± 15	496 ± 410	104.4 ± 24.2	8.9 ± 0.9	7.2 ± 1.8	11.7 ± 5.3	after
C n=11	7.1 ± 3.6	267 ± 18	7.0 ± 0.6	23.3 ± 1.7	16.3 ± 16.0	326 ± 22	363 ± 20	37 ± 15	585 ± 505		9.0 ± 0.5	6.5 ± 1.4	18.9 ± 17.8	before
		304 ± 34	8.6 ± 1.0	28.2 ± 3.3	143.2 ± 58.0	255 ± 38	318 ± 32	63 ± 13	632 ± 566	106.5 ± 26.0	8.7 ± 0.4	7.3 ± 2.2	13.6 ± 9.5	after

Mean A-1 : Fesin[®] (intact-PTH level decreased > 10%)±SD A-2 : Fesin[®] (intact-PTH level decreased ≤ 10%)B : Blutal[®] C : Ferricon[®], before/after the administration for a month.

* p < 0.01

*Ca concentration was corrected using a formula of Payne.

図 2 Effects of three iron products on intact-PTH (a), calcium (b), inorganic phosphate (c), and alkaline phosphatase (d). circle : Fesin[®], square : Ferricon[®], and triangle : Blutal[®]

Bars : standard errors, column : period of medication

したように血中 Pi, Ca, AIP についてはどの鉄剤も特に有意の変動を示さなかった。なおフェジン® の投与により群としては Pi の有意の変化は認めなかったものの、投与前に比し 12 例中 6 例で Pi が低下したが、Pi 低下群と非低下群の間には PTH の変動については統計的な有意差はみられなかった。しかし、フェジン® による PTH の低下が 10%以上の症例と 10%未満の患者に分けてみると、検査データ上では明らかな差異は認めなかったが、後者では維持透析の継続期間が明らかに長期であった ($P < 0.01$, 表)。以上より今回検討した 3 剤は全般的な貧血改善効果においては同等であるが、フェジン® のみが血中 PTH を低下させる効果をも合わせ持つことが明らかとなった。なお 3 剤ともに投与による自覚的、他覚的な副作用を認めず、一般生化学検査にも異常はなかった。

III. 考 案

維持透析患者の腎性貧血は rHuEPO の臨床応用により著しく改善されたが、透析患者には鉄欠乏が意外に多く、鉄剤の併用によりほぼ満足のいく効果が得られることが多い¹⁾。透析患者では食餌制限がある上、消化管で鉄吸収が不良であることから、潜在的な鉄欠乏が多く、rHuEPO の投与により造血が活発となると体内の貯蔵鉄が枯渇し、ついには rHuEPO が奏効しなくなるとされている。従って rHuEPO の投与時には鉄不足に留意し、適切な鉄剤の投与を行うことが必須と考えられる。しかし、維持透析患者の貧血に、rHuEPO の併用下での種々の鉄剤の薬効の優劣は検討されておらず、貧血改善以外の作用についても不明であった。今回我々が検討した鉄剤の中では、フェジン® は以前から副作用として、非透析患者に投与すると低リン血症を生じることがあることが知られている。その機序としてフェジン® は他の鉄剤に比し静注すると尿中に大量の鉄の排泄をみることから、(i)鉄の排泄が同時にリンの排泄を促進する、(ii)近位尿細管において特異的にリンの再吸収と競合する、(iii)尿細管に鉄が沈着しリンの再吸収を抑制する、という 3 つの可能性が考えられているが^{4,5)}、いずれが最も優位であるかは明らかではない。今回フェジン® を投与した 12 例、全例でみると統計上の有意差はなかったが、6 例に血中リンの低下がみられた。透析患者では高リン血症への対応に難渋することが多いことから、この場合の血中リンの低下は、むしろ有利な作用とも考えられる。しかし、腎機能がほぼ廃絶した透析患者では、尿細管からのリンの再吸収の低下というメカニズムは

ほぼ除外できるので、血中のリンの低下には別の機序を考えねばならない。

我々は以前、フェジン® を投与した 4 例で血中 PTH 値が顕著に低下したことを報告したが²⁾、今回も各種鉄剤のうちフェジン® によってのみ血中 PTH の低下が認められた。近年、副甲状腺細胞の膜受容体の遺伝子が特定され、その性格づけも進んでいる。それによると副甲状腺細胞からの PTH の遊離が 2 価あるいは 3 価金属陽イオンにより、抑制的調節を受けていることが明らかとなり^{6,7)}、鉄についても *in vitro* での抑制効果が証明されている⁸⁾。しかし各種の静注用の鉄剤は鉄がイオンの形で血中に投与されると組織毒性を有するため、イオンとして遊離せぬように工夫され実用に供されている。従って *in vivo* で、上述の機序により血中 PTH 値の低下がイオン化した鉄によってもたらされた可能性は低いものとも考えられる。しかしフェジン® については以前から、他の鉄剤に比し、静注後の血中からの消失速度が遅く、網内系へのとりこみが遅延することが知られており⁹⁾、また含鉄分子のコロイド粒子のサイズが直径 6~8 nm と小さく、同時に pH が 9.0~10.0 と著しいアルカリ性であることから^{10,11)}同製剤内の鉄の一部がイオンあるいは含鉄低分子となって作用し、PTH が低下した可能性を考えている。そしてその結果、血中 PTH 値が低下して骨からの Ca, Pi の動員が低下するため、血中 Pi の低下を生じた可能性が考えられる。維持透析患者の予後が飛躍的に改善された現在もなお、一部の症例では二次性副甲状腺機能亢進症の治療に決定的方法がなく、管理に難渋することがあり、同時にまた副甲状腺機能低下症の患者も多く存在する。一方鉄欠乏により鉄の投与を必要とすることは臨床の現場では、しばしば経験されるところであり、以上のことから血清 PTH が高値の二次性副甲状腺機能亢進症の患者と副甲状腺機能低下症の症例では、鉄剤を投与するにあたっては鉄剤の PTH への作用についても留意し、使い分けるべきであろうと考えられる。すなわち、二次性副甲状腺機能亢進症の患者には、たとえわずかでも血中 PTH の低下作用をもつフェジン® を、副甲状腺機能低下症の患者にはプルタル® あるいはフェリコン® の投与が妥当であろうと考えている。

文献

- 1) Mathias R, Salusky I, Harman W, Paredes A, Segre G, Goodman W: Renal bone disease in pediatric and young patients on hemodialysis in children's hospital. J Am Soc Nephrol 3: 1938-1946, 1993

- 2) 柴田昌典, 内山秀男, 福島光夫, 谷口信吉, 宇佐美一政：含糖酸化鉄剤の投与により血中副甲状腺ホルモンの低下を認めた血液透析患者の4例. 透析会誌 28：261-265, 1995
- 3) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR：Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Br Med J 4：643-646, 1973
- 4) 今村健三郎, 岡田光男, 洲上忠彦, 飯田三雄, 尾前照雄：鉄剤の経静脈投与と低リン血症—第2報. 医学のあゆみ 121：413-414, 1982
- 5) Imamura K：Effect of intravenous administration of iron preparations on the metabolism of phosphorus comparative study on 3 iron preparations. Fukuoka Acta Med 75：316-326, 1984
- 6) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC：Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 366：575-580, 1993
- 7) Brown EM, Fuleihan GH, Chen CJ, Kifor O：A comparison of the effects of divalent and trivalent cations on parathyroid hormone release, 3',5'-cyclic-adenosine monophosphate accumulation, and the levels of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. Endocrinol 127：1064-1071, 1990
- 8) Terao N, Yamamoto K, Nakamura R, Honma S, Asano Y, Hosoda S：Suppression of parathyroid hormone (PTH) secretion by iron. Kidney Int 29：173, 1986
- 9) 中西 豊, 倉田邦夫, 吉村嘉男, 於勢真輔：静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第1報) 物理化学的性質と薬理的意義. 薬学雑誌 86：46-50, 1966
- 10) 脇坂行一, 刈米重夫：コロイド鉄および熱処理赤血球を用いた網内系に関する研究. 日本網内系学会誌 32：32-46, 1964
- 11) 栄 房光, 小林欣一：鉄欠乏性貧血に対する静注用鉄剤フェジンの効果並びに血清鉄に及ぼす影響について. 新薬と臨床 5：389-395, 1956