

鉄代謝を考慮した腎性貧血治療

田中元子¹⁾，伊藤和子¹⁾，奥田智子¹⁾，加藤英司¹⁾，
松下和孝¹⁾，丸山 徹²⁾

1) あげぼのクリニック 腎臓内科

2) 熊本大学薬学部 薬剤学分野

key words

腎性貧血，鉄代謝，ガイドライン

▶ はじめに

腎性貧血とは，腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン（EPO）が産生されないために引き起こされる貧血であり，貧血の主因が腎臓病（CKD）以外に求められないものと定義されているが，EPO産生低下以外の貧血発症要因として，何らかの因子による赤血球造血の抑制・赤血球寿命の短縮・鉄代謝の障害・透析回路への残血・出血・栄養障害等，さまざまな因子の関与が想定されている。

近年においては，ヘプシジン・フェロポルチン系を中心とした鉄代謝のメカニズムの解明や鉄含有リン吸着剤の臨床使用により，透析患者における鉄代謝への理解を深める必要がある。本稿では，2015年腎性貧血ガイドライン¹⁾の改定ポイントを含め，鉄代謝を考慮した腎性貧血治療について概説したい。

▶ 透析患者に対する赤血球造血刺激因子製剤（ESA）製剤治療の進歩

わが国においては，1990年に透析患者の腎性

貧血治療薬としてESA製剤が使用可能となった。現在，透析患者の腎性貧血に対する第一選択薬はESA製剤であり，ESA製剤には，遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）であるエポエチン α ・エポエチン β と，持続型ESA製剤であるダルベポエチンアルファ・エポエチンベータペゴルがある。ESA製剤が開発される以前の治療としては，輸血と鉄剤投与を中心として行われていたため，透析患者の鉄過剰が大きな問題となっていた。しかしながら，ESA製剤が使用可能となり，ESA製剤の使用により造血が促進されると，鉄の利用能が亢進し，鉄代謝が改善すると考えられる。

▶ 2015年腎性貧血ガイドラインの改定ポイント

7年ぶりの改訂となった2015年版ガイドライン¹⁾は，腎性貧血の治療開始基準と目標ヘモグロビン（Hb）値の検証，そして，鉄補充療法をどう位置づけるかが大きな改訂のポイントとなった。

今回のガイドラインでは，「成人の保存期CKD

患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する」「成人の血液透析患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する」といった具体的な目標が設定された。また、実際の診療においては、個々の症例の病態に応じて、上記の数値を参考に目標 Hb 値を設定して診療するといった柔軟な対応も併せて示された。

また、ESA に先行する鉄補充療法については、「ESA 製剤も鉄剤も投与されておらず、目標 Hb 値が維持できない患者で、血清フェリチン値が 50 ng/mL の場合、ESA 投与に先行した鉄補充療法を提案する」ことが推奨された。また、「ESA 投与下で Hb 目標値が維持できない患者で鉄利用能を低下させる病態が認められない場合、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT (トランスフェリン飽和度) が 20% 未満の症例」に、鉄補充療法が推奨された。

さらに、これまでのガイドラインにおいては、透析患者の鉄補充法としては静注鉄剤の投与が基本であったが、今回のガイドラインで初めて、「保存期 CKD・HD・PD 患者のいずれも経口もしくは静注にて投与する」と経口鉄剤の投与について推奨されたことは特筆すべき改訂ポイントである。

▶ 透析患者に対する鉄補充法についての考え方

前述のとおり、2008 年のガイドライン²⁾においては、透析患者の鉄補充法としては静注鉄剤の投与が基本であった。透析患者では容易に投与経路が得られることや、消化管からの鉄吸収が阻害されていると考えられていたことから、静注鉄剤が選択されることが多かった。しかしながら、今回のガイドラインで透析患者においても経口鉄剤

の投与について推奨されたことと、近年鉄含有リン吸着剤の臨床使用が始まったことにより、透析患者に対する鉄補充法についての考え方は再考の時期を迎えている。

これまで、透析患者に対する静注鉄投与によって、フリーラジカルの産生による血管内皮障害を惹起し、心血管系疾患死亡のリスクが高まることが報告されてきたため、透析患者に対する鉄補充は積極的に行われてこなかったと言っても過言ではないと思われる。

一方、私たちは、鉄欠乏性貧血を認める透析患者を対象とし、静注鉄投与群と経口鉄投与群で貧血改善効果を検討した結果、いずれの群においても有意な貧血改善が認められ、また、静注投与群では経口投与群に比し、有意にフェリチン上昇を認めることを報告³⁾している。近年においては、CKD 患者に対する鉄補充法として、経口鉄は静注鉄に比し感染症のリスクや心血管系疾患発症のリスクが低く安全であることも報告⁴⁾されており、経口鉄の安全性が見直されてきている。

鉄過剰症を回避するためには、経口鉄剤の服用が可能であれば、透析患者においても、保存期 CKD 患者及び PD 患者と同様に経口鉄剤投与は有用な選択肢であると考えられる。

▶ 鉄代謝を考慮した腎性貧血治療

鉄の代謝は閉鎖回路で行われているが、細胞内に鉄を貯蔵する十二指腸上皮細胞、肝細胞及び網内系マクロファージは、いずれも膜鉄輸送分子フェロポルチンを介して血清鉄を供給している。ヘプシジンは最近発見された小ペプチドホルモンで、現在までのところ鉄代謝を制御する唯一のマスター因子とされている。ヘプシジンはフェロポルチンと結合し、その作用を制御している。過剰のヘプシジンはその受容体であるフェロポルチンを介して消化管からの鉄吸収を阻害するとともに、血中及び組織中の鉄を組織マクロファージに収容することで鉄回転を休止させる。ヘプシジンは肝から恒常的に産生・分泌され、炎症に呼応して

IL-6 依存性に分泌の亢進が起こることで慢性貧血の主な原因となる。透析患者においては、ヘプシジンが上昇し、鉄の細胞外への排出が阻害されることが懸念されているが、ESA 刺激によりヘプシジンの発現が低下すると考えられている。すなわち、透析患者の腎性貧血治療の基本である ESA 製剤の適切な投与により鉄代謝を正常に保つことが、鉄利用能を向上させ、貧血の改善につながると思われる。

▶ EPO 骨髄デリバリーシステムの腎性貧血治療への応用

腎性貧血に対する新しい治療法として、丸山ら⁵⁾は、ラビット及びサルにおいて、投与量の約70%が骨髄へ移行するコハク酸修飾リポソームをヒトエリスロポエチン（EPO）の担体とした EPO 骨髄デリバリーシステムを構築し、新規腎

性貧血治療薬としての有用性について報告している。EPO 封入りリポソームは骨髄マクロファージを介して、EPO を効率よく骨髄に送達する結果、優れた貧血改善効果を発揮することを示した。このような新たな EPO 骨髄デリバリーシステムのヒトにおける腎性貧血治療への応用が期待される。

▶ おわりに

透析患者に対する腎性貧血治療の考え方は、時代を経て少しずつ変遷してきている。鉄代謝を考慮した腎性貧血治療が、透析患者の予後改善につながることを願ってやまない。また、本稿で示した EPO 骨髄デリバリーシステムの腎性貧血治療への応用をはじめとして、透析患者に対する新たな腎性貧血の治療法の開発と臨床応用に期待したい。

参考文献

- 1) 2015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49：89-158, 2016.
- 2) 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41：661-716, 2008.
- 3) 伊藤和子, 田中元子, 松下和徳, 松下和孝, 重松隆：透析患者鉄補充法の検討～経静脈投与と経口投与の比較：透析会誌37(Suppl 1)：905, 2004
- 4) Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK; A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 88: 905-914, 2015
- 5) Miyazaki Y, Taguchi K, Sou K, et al. Therapeutic impact of erythropoietin-encapsulated liposomes targeted to bone marrow on renal anemia. *Mol Pharm* 11: 4238-4248, 2014