

【総論：CKD 患者の貧血治療の変遷】

鉄管理に関する考え方*

濱野高行**

はじめに

I 観察研究に入り込む indication bias

一般の病院で調べると、ビスホスホネート製剤を投与されている患者は、投与されていない患者よりも新規骨折が起こりやすいという結果になる。なぜだろうか？ それは、そもそもこの薬剤を投与されるのは、骨折リスクが高いからであり、ビスホスホネート製剤を投与されていても、そのような患者で新規骨折が起こりやすいのは当然といえよう。しかし、この結果をもって、ビスホスホネート製剤は新規骨折を増やすと結論するドクターは皆無だろう。それは、無作為化研究(RCT)の結果、ビスホスホネートが新規骨折を抑制することが明白に証明されているからである。つまり、indication bias の入る観察研究の結果より因果関係を明瞭に示すことができる RCT の結果のほうがはるかに重い。

しかし、日本ではこと鉄の投与になると、観察研究の結果をもち出して鉄の害毒を喧伝してしまいがちである。例えば、維持透析患者で鉄を投与されていた患者は感染症が多かったとか、全死亡が多いなどと報告されたが、そもそも鉄を投与せざるをえない透析患者はどのような患者であろうか？ 例えば、経口摂取が不十分な患者、うっ血性心不全やプロトンポンプ阻害薬(PPI)を投与しているため鉄の吸収が悪い患者、消化管から出

血しているが、理由があって止血できない患者などである。これらの患者の予後が悪いのは当然であり、鉄の投与が原因で悪い予後につながったという単純な結論にはならない。

日本では毎月鉄の評価をしている透析クリニックは少なく、3ヶ月ごとに評価が多い。トランスフェリン飽和度(TSAT)が20%未満かつフェリチンが100 ng/mL未満の時にだけ鉄を投与するという従前のガイドラインを守っていると、前回の3ヶ月前の検査でどちらかの鉄マークーがこの基準を満たしていても、鉄は投与できない。すなわち、TSATが20%未満かつフェリチンが100 ng/mL未満の時にだけ鉄を投与したということは、投与前の3ヶ月の間に鉄がこのような明瞭な枯渇状態、鉄不足になっていたことを意味する。いわば、患者に鉄欠乏を味あわせないと鉄を投与しないことになる。つまり、鉄を投与した患者は、言い換えれば著しい鉄欠乏状態になったことが確認された患者であり、鉄投与が悪い予後と関連していたのは、鉄欠乏を放っておいた結果が悪かった、とも解釈できよう。

II 3つの根拠のない日本の神話

1. 日本人では ESA は安全

日本では、米国に比して赤血球造血刺激因子製剤(ESA)投与量が少ないので、日本人では ESA の副作用にそれほど注意を払わなくてもよいとい

* How to manage iron status in patients with CKD

key words : indication bias, PIVOTAL 研究, 心筋内鉄欠乏

** 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎臓内科 HAMANO Takayuki

う議論が無邪気になされる。しかし、日本において実施された保存期慢性腎臓病(CKD)患者を対象としたRCTのA21試験はこれに異を唱える。この研究から実は、**ダルベボエチンアルファでヘモグロビン(Hb)ターゲットを12 g/dL程度にすると虚血性心疾患が有意に増えることが報告されている¹⁾**。しかし、意外とこのことが知られていない。さらに大切なことは、この研究では心血管イベントの既往のある患者はHbをあまり上げないように留意されていたにもかかわらず、このような結果となったことである。つまり、心血管イベントの既往を考慮していてもHbを12 g/dL程度に上げると虚血性心疾患が起こりやすいということであり、たとえ腎性貧血のガイドラインを遵守して個別にHbターゲットを設定したところで、ESAの安全性は全く担保されない。

2. 血液透析(HD)患者においても「鉄は閉鎖系」

「鉄は閉鎖系」とよくいわれる。しかし、HD患者には全く当てはまらない。そもそも透析回路の残血だけでなく、**腎不全患者では腸管粘膜の脱落による鉄の喪失が多いことがわかっている**。基本的にHD患者では鉄は閉鎖系ではなく、明らかにネガティブバランスである。**ネガティブバランスであってもヘプシジンが低くなることで、腸管からの鉄吸収が増えるという主張もあるかもしれないが、これも期待できないことが多い**。それは、例えばPPIを使用していると胃液のpHが上昇することで鉄がイオン化されず、吸収されにくいからである。実際、**PPIを2年以上投与していると鉄欠乏性貧血の有病率のオッズ比は2倍程度になることが報告されている²⁾**。また**小不全患者では、経口鉄を投与しても鉄が十分上昇しないことが報告されている³⁾**。これは**腸管のうつ血や上昇したヘプシジンによるものである**。ドライウエイトが不適切に高い透析患者でも同様のことが起こっているであろう。

3. フェリチンが上昇するのは、鉄を投与したから

血清フェリチン濃度が高いと予後が悪いのは事実である。鉄を投与するとフェリチンが上昇す

る。よって、鉄の投与が予後を悪くする、というのが汎用される三段論法である。どこがおかしいのだろうか？正しくは、ごく少量の鉄しか投与しない現状にある日本では、鉄投与はフェリチンが上昇する「原因の1つ」に過ぎず、これが主要因ではない。フェリチンは、かつて腫瘍マーカーであったことを想起されたい。悪性腫瘍があれば鉄を全く投与していないくとも上昇する。また、鉄を投与していないくとも肺炎や重症虚血肢になればフェリチンが上昇するのは、多くの臨床医が觀察していることである。そして一番重要なことは、ESAの投与量を減らすだけでフェリチンは上昇する。これはESA減量によって、鉄が造血のために消費されなくなるからである。もう1つの理由はneocytolysisである。高地でしばらく過ごした後に、低地に戻ってくるとneocytolysisが起こり、フェリチンが上昇する⁴⁾。高地の低酸素刺激で内因性EPOが刺激されていた状態から、低地に戻ることで急激に内因性EPO濃度が低下する。このEPO濃度の急速な低下によって幼弱な赤血球は溶血し、赤血球内の鉄が遊離しフェリチンが上昇する。ESAを減量するとフェリチンが上昇するということは、言い換えればESAのシグナルが入りにくい状態ではフェリチンは上昇する。これがまさしくESA抵抗性の病態である。実際、日本透析医学会の統計調査でもフェリチンが高い患者でESA抵抗性が高い。骨髄異形成症候群(MDS)の場合、通常用量のESAでは造血が起こらない。ESAのシグナルが入らないのである。その結果、フェリチンが上昇する。

よって、一見正しく見える三段論法はそもそも全く成立しないし、このような論法を振りかざして鉄投与の価値を貶めてはいけない。

鉄の積極的投与でも感染症は増えない —PIVOTAL研究から学ぶべきこと

PIVOTAL研究はHD患者において実施された、鉄の積極的治療群と消極的治療群を比べたRCTである。酸化ストレスを惹起することで悪名高いiron sucroseの静注製剤を使用していることに注意されたい。主要アウトカムは非致死性心筋

梗塞、非致死性脳卒中、心不全入院と総死亡の複合である⁵⁾。積極的治療群はフェリチンが700 ng/mL または TSAT が 40% になるまでは 400 mg/月で投与する群であり、一方、消極的治療群はフェリチンが 200 ng/mL 未満あるいは TSAT が 20% 未満になれば投与するという、鉄欠乏をみてから補充する比較的日本のスタンスに近いものである。積極的治療群では消極的投与群に比べ ESA 投与量が有意に少なく、輸血頻度の低下のみならず、心不全入院や全死亡も抑制された。当初のプログラミングエラーを修正した結果、主要アウトカムに関してハザード比は 0.85 (95% 信頼区間 0.73–1.00) で優越性 *p*-value は 0.04 に改変され、論文が差し替えられた。つまり、本来非劣性試験であった研究で、積極的治療の優越性まで示されたのである。また、心筋梗塞発症のハザード比は、実に 0.69 (0.52–0.93) であった。これは心不全入院のハザード比の 0.66 (0.46–0.94) に匹敵する。つまり、酸化ストレス惹起作用の強い静注鉄剤であっても、心不全入院だけでなく心筋梗塞まで減らしたことは特記すべきである。この機序は、鉄の血小板凝集抑制作用⁶⁾によるものか、鉄の血管石灰化抑制作用⁷⁾によるものか、あるいは虚血性心疾患を惹起する可能性がある ESA¹⁾を減量できたことによるものかは不明であり、機序解明が待たれる。

さらに最近、PIVOTAL 研究の追加解析⁸⁾で驚くべきことが判明した。従来、観察研究の結果から鉄の投与が感染症を増やす可能性が示唆されていたが、PIVOTAL 研究で積極的鉄投与群に割り付けられた患者の感染症発症は 63.3/100 人年であり、消極的治療群の 69.4/100 人年と差はなかったのである。また、感染症による入院に関しても、29.6% と 29.3% と差を認めなかつた。この解析は二次解析ではあるが、事前に予定されていた解析であり、研究が終わってから企画したような、いわゆる post-hoc 解析ではないことに注意されたい。

いずれにせよこれらの結果は、ESA よりも鉄をまず優先すべきという Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) の腎性貧血

ガイドラインを支持する。2019 年にバルセロナで開催された KDIGO の Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD でもこの研究の重要性は強調された。ただし、この研究はフェリチンや TSAT による 2 群間比較ではなく、あくまで鉄の積極的治療と消極的治療の比較であること、また main message は「TSAT < 20% (鉄欠乏) にさせるな」であるこの 2 点が、再三再四この分野の専門家から指摘された。つまり、PIVOTAL 研究から学ぶべきことは、フェリチンを 700 ng/mL まで上げることではなく、鉄欠乏にさせないことの重要性である。

IV 鉄に関する最近の基礎研究

動物に鉄欠乏食を与えると心筋のサルコメア構造が維持されなくなり、巨大ミトコンドリアやミトコンドリアの rupture が起こることが観察されていた⁹⁾。しかし、これは、鉄欠乏自体が原因なのか、あるいは鉄欠乏によって惹起される貧血が原因かは不明であった。この疑問に答えるために、心筋細胞内に鉄を取り込むトランスフェリン受容体 (TFR1) を心筋細胞特異的に欠損させたマウスについての研究がなされた¹⁰⁾。TFR1 を欠損する細胞は心筋細胞のみのため、このマウスは貧血を呈さない。にもかかわらず、心筋は著明な肥大を呈し、収縮能は低下し、心筋症をきたして早期に死亡する。心筋細胞自体はアポトーシスを起こし、あるいはアポトーシスを起こしていない心筋細胞では、膨化した巨大ミトコンドリアが観察される。ミトコンドリアは電子伝達系によってアデノシン三リン酸 (ATP) を産生するが、電子伝達系の complex I, II, IV は鉄がないと機能できないため、ATP も産生できなくなる。本来ならば、機能不全に陥ったこのような異常ミトコンドリアはオートファジーによって細胞から除去されるが、鉄が細胞内で欠乏しているために(鉄はオートファジーフラックスが流れるためには必須の物質)、オートファジーが惹起されずに細胞に残ることになる。この残ったミトコンドリアは酸化ストレスの源になり、細胞機能を障害することになる。

では、ヒトの不全心で同様のことが起こっているのであろうか？ 心不全で心移植をした患者の不全心の心筋細胞内の鉄含有量を測定すると実際に低下しており、ミトコンドリアの酵素活性とともに、心筋のTFR1発現が減弱していることが報告されている¹¹⁾。また、その減弱の原因として、iron regulatory protein (IRP) の活性が低下することが、ヒトの拡張型心筋症や虚血性心筋症で確認されている¹²⁾。そこで、IRPを心筋細胞特異的に欠損させたマウスを作製すると、TFR1の発現が低下し、心筋細胞内の鉄含量も低下していた。また、このマウスに冠状動脈を結紩して人為的に心筋梗塞を生じさせると、梗塞後の心筋リモデリングが障害されて心筋肥大が生じ、心不全で早期死亡することが確認されている。しかし、興味深いことに、このマウスに鉄を過剰投与しておくと、少ないTFR1であっても心筋細胞内に鉄が供給され、心肥大を生じないことがわかっている。最近、左室駆出率 (EF) の低下した慢性心不全で確認された鉄の恩恵^{13,14)}に加えて、急性心不全の患者でも EF が 50%未満であれば、退院時からカルボキシマルトース第二鉄 (ferric carboxymaltose : FCM) を静注投与して鉄を補充することで、心不全増悪による再入院が抑制されたことが AFFIRM-AHF 試験¹⁵⁾で証明され、特に虚血性心疾患による心不全でこの効果が強かった。心筋梗塞後のリモデリング抑制に鉄が必要であるという前述の基礎研究の知見に合致する。

また最近の基礎研究の結果から、鉄欠乏が血栓症を惹起するメカニズムがピルによって血栓症が起こるメカニズムと同じであることが判明した¹⁶⁾。その機序は鉄欠乏によるトランスフェリンの上昇であり、トランスフェリンとトロンビンおよびヒト凝固第XII因子が結合し、血栓の源になることが判明した。

望ましい鉄補充療法

これらの臨床研究から、鉄補充はどのような患者で特に意識すべきであろうか？ 私見であるが、心不全や脳梗塞の既往のある患者、ESAの投与量が多い患者、低酸素誘導因子プロリン水酸化

酵素 (HIF-PH) 阻害薬 (HIF 安定化薬) を処方している患者、担癌、癌既往のある患者と考える。以下、この理由を順に説明するが、透析患者のほとんどに及ぶ。

やはり数多くのエビデンスのある心不全を起こしやすい患者は鉄補充のよい適応であり、AFFIRM-AHF 試験によれば、特に恩恵を受けやすいのは虚血性心疾患を有する心不全患者となる。CKD 患者や HD 患者においては、虚血の評価が必ずしも十分に実施されていないことが多いが、このような患者は糖尿病を有する患者に多いと思われる。しかし、重篤な心不全患者では多血症になりやすく、HD 患者であっても往々にして ESA を投与する必要のない患者も多いため、鉄を投与することでさらに多血症になる危険性がある。そのような場合は、透析後に返血をせずに瀉血で対応すればよい。

次に ESA を大量に投与されている患者である。ESA 投与量が多いと虚血性心疾患が多くなることは A21 試験を例に挙げて触れたが、鉄補充で ESA 投与量を減らすことで虚血性心疾患が減少する可能性があり、このことは PIVOTAL 研究で示された。さて、HIF 安定化薬に関してはどうか？ 残念ながら HIF 安定化薬は造血にあずかる HIF-2 だけでなく HIF-1 も上昇させてしまう。HIF-1 が上昇することがトランスフェリンを上昇させる原因であることが判明し、この上昇が血栓傾向の原因となる¹⁶⁾。鉄欠乏があっても HIF-1 は上昇し¹⁶⁾、すべての HIF 安定化薬に血栓症の警告が記されることからも、HIF 安定化薬投与時には積極的に鉄投与を行い、HIF-1 をできるだけ上昇させないようにして血栓症のリスクを低下させる必要がある。『HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』が日本腎臓学会から出されたが、このなかでも鉄を HIF 安定化薬よりも優先すること、「TSAT < 20%かつフェリチン < 100 ng/mL」でなく「TSAT < 20% または フェリチン < 100 ng/mL」で鉄を補充することが推奨され、そもそも鉄欠乏をきたすないように鉄を補充することが謳われた。

次に脳梗塞の既往のある患者である。鉄欠乏が

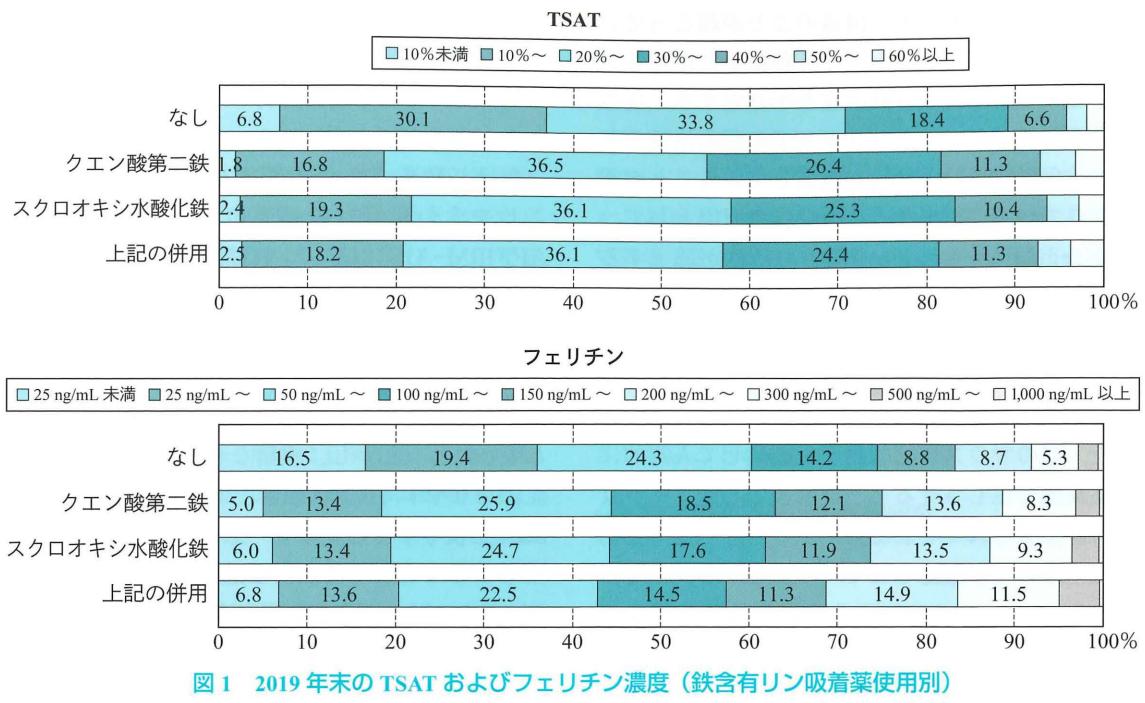


図1 2019年末のTSATおよびフェリチン濃度（鉄含有リン吸着薬使用別）

(日本透析医学会 WADDA システムを利用し作成)

脳梗塞のリスクになることが疫学的に証明され¹⁷⁾、そのメカニズムも基礎研究で明瞭にわかった¹⁶⁾。数々のRCTからESAが脳梗塞のリスクを上昇させることが報告されている以上、鉄を優先すべきである。

HIF安定化薬の担癌患者における安全性は確立されていないが、実はESAに関しても同様である（わが国ではそもそも担癌患者では承認外）。そればかりかESAに関しては、KDIGOガイドラインでは、癌の既往のある患者であってもその使用は慎重にと記載されている。それは、ダルベポエチンアルファのRCTであるTREAT研究¹⁸⁾では担癌患者を除外していたが、プラセボ群では160人の癌既往患者のうち1人だけが癌で死亡したのに対して、実薬群では188人の癌既往患者のうち実際に14人が癌死しているからである（ $p=0.002$ ）。よって、担癌患者だけでなく癌既往のある患者でも鉄を積極的に投与するべきだろう。

VI 日本の腎性貧血ガイドラインはこのままよいのか？

「日本の腎臓内科医の鉄に対する従来のマイナードセットやドグマをいかに変えるのか」という難しい課題に答える一番の方法は、鉄補充の恩恵を踏まえ、ガイドラインを変えることだろう。現在の日本透析医学会のガイドラインでは、「ESA投与下で目標Hbが維持できない患者において」鉄欠乏を認めれば、鉄補充療法を推奨するとされている。この表現であれば、ESAを大量投与してHbが維持されさえすれば鉄は不要ともとれる。つまり、まさしくPIVOTAL研究で否定された消極的鉄補充療法のスタンスともいえよう。では、どのように変更すればよいのか？私見であるが、「基本的にすべてのCKD患者で貧血の有無とは関係なく、鉄欠乏をきたさないように管理する。それでも目標Hbが維持されなかった場合のみ、ESAやHIF安定化薬を少量から投与する」というのが現時点でのエビデンスに基づいた考え方であろう。最近、従来の経口鉄剤よりも副作用の

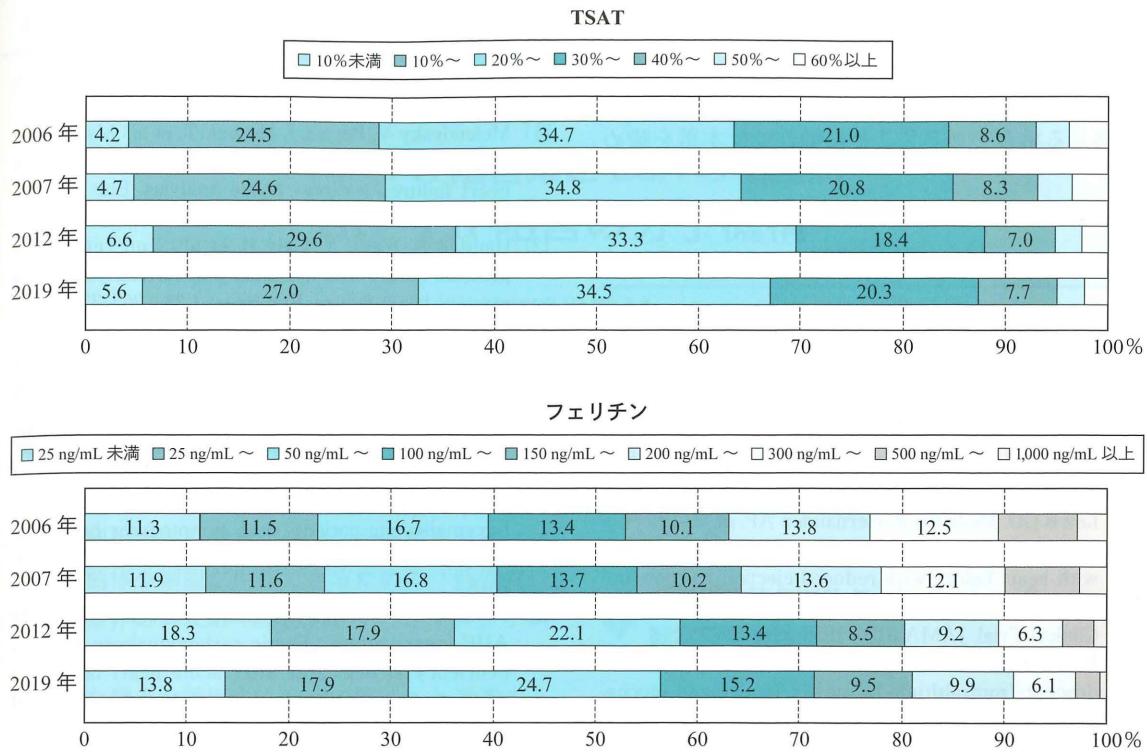


図2 慢性透析患者のTSAT, フェリチンの経年的推移(2006, 2007, 2012, 2019年度末)

(日本透析医学会¹⁹⁾, 2020より改変)

少ない薬剤として、クエン酸第二鉄が鉄欠乏性貧血まで適応拡大された。日本人では鉄欠乏が多いので、スクロオキシ水酸化鉄でも鉄が補充されることがわかっている。実際これらの薬剤を投与されている透析患者では、鉄欠乏が少ない(図1)。これらの薬剤を上手に使うことで、この新しいスタンスは実現しやすくなろう。

◆ おわりに

鉄による臓器障害が確認されたのは、ESAが使用できない時代の大量輸血時である。この時代では、フェリチンが1,000 ng/mLを超えることは稀ではなかった。現在はHIF安定化薬やESAによって貯蔵鉄を造血の場の骨髄に誘導できる時代である。つまり、貯蔵鉄による害毒を気にする必要が圧倒的に少ない時代に入っている。いつまでも「糞に懲りてなますを吹く」ようなことをすべきではない。時代は完全に変わったのである。実際、2019年末に行われた日本透析医学会の統計

調査においても、長時間作用型ESAの使用によってかフェリチンが300 ng/mL以上の患者は年々減少し、統計調査では9.1%に過ぎなかった(図2)¹⁹⁾。おそらくこれらはMDSや癌患者、あるいは重篤な感染症のある患者であり、鉄を補充しすぎた結果ではないだろう。なぜならTSATが20%未満の患者は依然32.6%存在し、2012年末に比べるとやや減少したものの、2006, 2007年末と比較しても増えているからである(図2)¹⁹⁾。これは透析患者の実に約1/3であり、驚異的に多い。またフェリチンに関しても50 ng/mL未満の患者の割合は31.7%であり、2006, 2007年末と比較すると増えていた。「鉄欠乏が起こらないように鉄を補充する」という積極的補充の概念ではなく、「鉄が欠乏した時にだけ補給する」という、患者に鉄欠乏を味あわせないと鉄を補充しない消極的な考えが流布しそうな結果であろう。現在はESAやHIF安定化薬によって、鉄の貯留が起こりにくいことを重ねていう。また、CKDでない男性の

フェリチンの正常範囲の上限が270 ng/mL前後であること、MDSで鉄キレート療法が推奨されているのは、2カ月以上にわたって1,000 ng/mLを超える場合である²⁰⁾ことに触れて、本稿を締める。

文 献

- 286, 2005
- 10) Xu W, Barrientos T, Mao L, et al : Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep* **13** : 533–545, 2015
 - 11) Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al : Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure : a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* **19** : 522–530, 2017
 - 12) Haddad S, Wang Y, Galy B, et al : Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* **38** : 362–372, 2017
 - 13) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al ; FAIR-HF Trial Investigators : Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* **361** : 2436–2448, 2009
 - 14) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al ; CONFIRM-HF Investigators : Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* **36** : 657–668, 2015
 - 15) Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al ; AFFIRM-AHF investigators : Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure : a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* **396** : 1895–1904, 2020
 - 16) Tang X, Fang M, Cheng R, et al : Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circ Res* **127** : 651–663, 2020
 - 17) Chang YL, Hung SH, Ling W, et al : Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia : a population-based study. *PLoS One* **8** : e82952, 2013
 - 18) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al ; TREAT Investigators : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* **361** : 2019–2032, 2009
 - 19) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). *透析会誌* **53** : 579–632, 2020
 - 20) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 (平成20年度) 研究代表者 小澤 敬也 : 輸血後鉄過剰症の診療ガイド, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班, 2008 <https://www.jichi.ac.jp/usr/hema/images/download/3.pdf> (2022年7月15日アクセス)

*

*

*