

# 透析患者の 腎性貧血治療における最近の話題

兵庫医科大学 内科学 腎・透析科 主任教授

中西 健 先生

フェリチンは  
予後予測因子であり、  
100ng/mLをこえると  
透析患者の予後は  
悪化する



バイエル薬品株式会社

# 腎性貧血と鉄代謝異常を

兵庫医科大学 内科学 腎・透析科 主任教授 中西 健 先生

透析患者における腎性貧血は、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) により比較的容易に管理できるようになった。しかし、ヘモグロビンの上昇だけでは生命予後の改善に結びつかないことが指摘され、鉄代謝異常への配慮が求められている。一方で、鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンの役割が明らかになるにつれ、ただ鉄を補充すれば良いとの考え方に見直しが迫られている。鉄代謝に詳しい中西先生に、鉄代謝とその異常についての最新の知見、適切な鉄剤使用方法、ならびに望ましい鉄管理のあり方などについて解説していただいた。



## 腎性貧血にみられる機能性鉄欠乏

慢性腎臓病 (CKD) や透析患者さんにみられる腎性貧血は、**腎機能低下に伴うエリスロポエチン (EPO) の産生低下によって生じますが、同時に  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$  などの炎症性サイトカインの上昇にみられるような慢性炎症状態に伴う骨髄機能低下や鉄代謝異常など、いわゆる慢性疾患に伴う貧血 (ACD) の特徴もみられます。ACD では鉄が体内に十分存在するにもかかわらず、赤血球への供給が十分に行われない鉄の利用障害があり、これは鉄が不足しておこる絶対的鉄欠乏に対して機能性鉄欠乏と呼ばれています。**

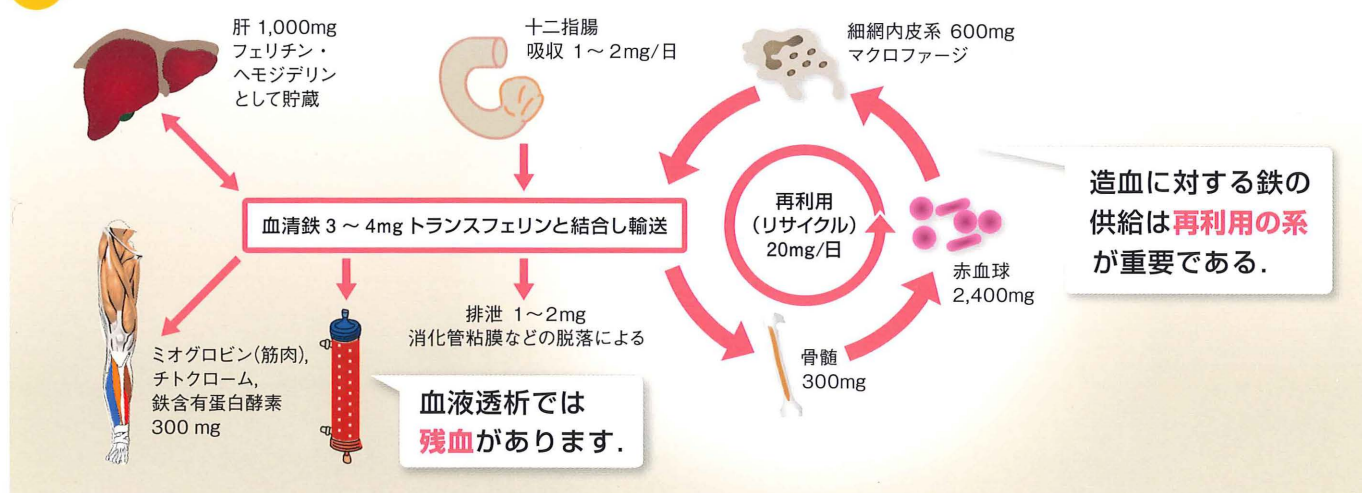
腎性貧血は EPO 製剤の登場によりほぼ解決されたと考えられていましたが、近年の大規模臨床試験の結果から、貧血 (Hb) の改善だけを目標とした治療では生命予後の改善に結びつかないことがわかってきました。そこで鉄代謝異常が注目されるわけですが、機能性鉄欠乏に対して鉄剤を用いるかどうかについて、本邦と欧米での考え方は大きく異なります。つまり、機能性鉄欠乏に対し鉄剤を漫然と投与することは患者さんの予後を悪化させる可能性があるため、むしろ体内に存在する鉄の有効利用を図ることが大切というのが、我々の考えです。

## 鉄代謝は閉鎖系で、排泄の機構がない

鉄の代謝を考える上で重要なことは、いったん体内に入った鉄を体外に排泄する生理的なメカニズムが存在しないことです。鉄の代謝は、消化管からの鉄吸収と見合った量 (1mg/日) が消化管粘膜の脱落などで喪失するだけで、基本的には鉄が生体から失われることはありません。また、造血に利用されるほとんどの鉄は老化した赤血球からとりだされ再利用されることで賄われており、閉鎖的な回路を形成しています (図1)。このような網内系を介する鉄の再利用は1日20~25mg程度とされ、血漿中に存在するトランスフェリン結合鉄の総量3~4mgに比べてかなり多い量で、1日に血漿中の鉄が5~6回入れ替わるくらい速い速度で回転していることになります。

こうした閉鎖系で貧血状態になるということは、赤血球内に存在した鉄がそれ以外のどこかに蓄積されていることを意味します。我々の研究では、こうした鉄は肝臓、脾臓や筋肉だけでなく、血管や免疫系細胞など様々な細胞に蓄積することがわかっています。鉄は生体にとって必要な金属ではありますが、遊離した状態ではフェントン反応を介して有害な酸素ラジカルを産生し、様々な障害を起こしてくる可能性があります。腎性貧血の

図1 鉄代謝の基本 (閉鎖系)





# 考える

問題はこの鉄の代謝異常にあり、鉄をいかに適切にコントロールするかが重要になります。

## 日本と海外における鉄剤投与量の違いとその問題点

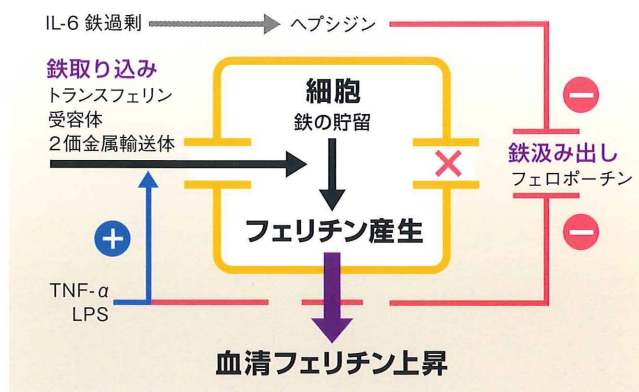
ここで、透析における残血の問題をお話しします。先述のように鉄は生体から失われることはありませんが、透析患者においては透析回路やダイアライザーへの残血による鉄の喪失があり、適切な鉄の補充が必要となります。欧米では透析患者さんに大量の鉄剤が投与されることが多いのですが、その根拠の一つとしてそういった残血による鉄の喪失量の推算量が関係しています。私の計算では1回の透析で20mL、年間150回の透析で約3Lの採血や残血による血液喪失、鉄として約1,000mgが失われるのを補充する必要があると推算しています。ところが海外では1回の透析による残血量が60mL、血液検査やその他の偶発的な出血事象を含めると年間約3,000mgの鉄を喪失すると計算しています。このように日本よりも大量の鉄剤を投与する必要があると推算するに加え、ESAの使用量をできるだけ減らしたいとの経済的な要請もあるものと思われます。しかし鉄剤の大量投与が患者さんの生命予後を改善するとの証拠はありませんし、いったん体内に入った鉄は過剰になっても、体外に排泄する機構のないことを考慮すべきです。不用意に鉄剤を投与すると、鉄代謝異常や酸化ストレスを増悪させ、かえって生命予後を損なう可能性があります。事実、年間の鉄剤総投与量が多いほど、動脈硬化が進展するとの報告もあります。

## “鉄の囲い込み”とDIMES症候群

最近になって細胞レベルでの鉄の調節機構がようやく明らかになってきました。全身の細胞の膜には鉄の取り込みと汲み出しを担う鉄輸送蛋白があり、取り込みにはトランスフェリン受容体(TfR)とdivalent metal transporter 1(DMT1)、汲み出しにはフェロポーチン(FPN1)が働いていることが知られています。さらに最近、肝臓から分泌されるホルモン、ヘプシジンが鉄調節に重要な役割を果たしていることがわかってきました。ヘプシジンは鉄の過剰や強い炎症があると合成が高まり、鉄汲み出し蛋白であるFPN1を分解して、消化管上皮細胞や網内系細胞における鉄の汲み出しを阻害し、鉄の吸収と網内系細胞からの鉄放出を抑制します。透析患者さんは慢性炎症状態にあり、高感度CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6などの炎症性サイトカインが高値を示していますが、これらのサイトカインは鉄取り込み蛋白を増加させ、ヘプシジンに作用することで汲み出し蛋白を減少させて、細胞内に鉄を蓄積する作用があることがわかりました(図2)。我々はこの現象を“鉄の囲い込み”と呼んでいます。これ

らの鉄輸送蛋白は全身の細胞に発現しているため、全身において障害が生じている可能性があります。

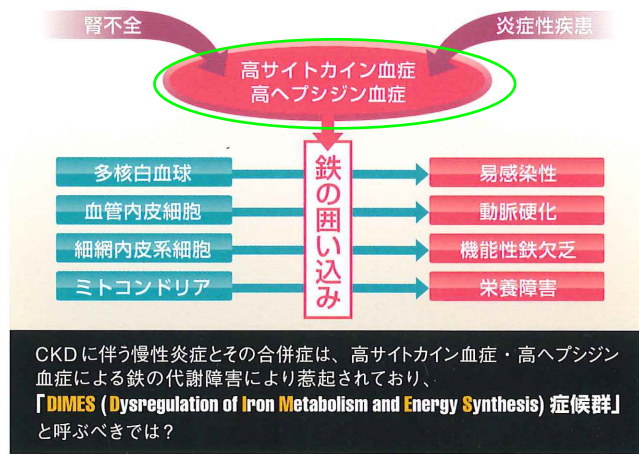
図2 ヘプシジンおよび炎症性サイトカインによる鉄の囲い込み



Nakanishi T et al.: Am J Nephrol. 2010; 32: 439 一部改変

サイトカインやヘプシジンによる鉄の囲い込みは、網内系では鉄の利用障害と機能性鉄欠乏、白血球では易感染性、血管内皮細胞では動脈硬化、ミトコンドリアではエネルギー産生障害につながることから、我々はCKDに伴うこれら合併症をDIMES(dysregulation of iron metabolism and energy synthesis)症候群と呼ぶことを提唱しています(図3)。

図3 腎不全に伴う多くの合併症



CKDに伴う慢性炎症とその合併症は、高サイトカイン血症・高ヘプシジン血症による鉄の代謝障害により惹起されており、「DIMES (Dysregulation of Iron Metabolism and Energy Synthesis) 症候群」と呼ぶべきでは？

中西 健他: 透析会誌. 2007; 22: 190 一部改変

また、透析患者さんでは血清ヘプシジンが高値を示すことがわかっていますが、同時に貯蔵鉄の指標であるフェリチンも高値を示し、健常者を含めて血清ヘプシジン値と血清フェリチン値には強い相関関係が認められています。つまり貯蔵鉄の過剰はヘプシジンの産生を増加させ、“鉄の囲い込み”を促進することになります。

以上のことから、透析患者さんでは鉄代謝障害がおこっているため、鉄の貯蔵状態を考慮することなく鉄剤を投与した場合、“鉄の囲い込み”から患者の生命予後を悪化する可能性が考えられます。

## 血清フェリチンの高値は予後不良と関連

血清ヘプシジン値とフェリチン値が強く相関することから、血清フェリチン値の高値も、合併症の発症に関連していることが予想されます。そこで我々は90例の透析患者さんを9年間追跡し、血清フェリチン値と生命予後との関連を検討するNishinomiya Studyを行いました。その結果、**フェリチン100ng/mL以上の患者さんでは100ng/mL未満の患者さんに比べ、予後が有意に不良であることがわかりました**。また、フェリチン100ng/mLとHb10g/dLでそれぞれ高値群、低値群に分けてみると、**フェリチン低値・Hb高値群が最も予後良好で、フェリチン高値群ではHbが高値でも、フェリチン低値群より予後が不良でした(図4)**。つまりフェリチンを上げるということは、必ずしも良くないということが明らかとなったわけです。この背景には、ヘプシジンによる“鉄の囲い込み”が予後悪化因子となっているためだと考えています。これまで腎性貧血に対して鉄剤を投与すれば、投与量に応じて造血などに利用されると考えられてきましたが、ヘプシジンの役割が明らかになったことで、その考え方が変更が迫られているといえます。

血清ヘプシジンとフェリチンが正相関を示す一方で、ヘプシジンとフェリチンは消化管における鉄吸収や網内系における鉄再利用と逆相関することが知られています。これらの関係から、どれくらいのヘプシジン、フェリチンの値で鉄吸収・再利用・造血への供給が平衡となるかを予測しますと、造血を維持するためにはヘプシジンが20ng/mL、フェリチンが100ng/mLを超えた場合、外部から鉄を補充する必要がでてきます。このことは、

さらなる貯蔵鉄の増加、フェリチン、ヘプシジンの増加に結び付きます。

フェリチン上昇に伴うヘプシジンの上昇は、網内系における鉄の囲い込みを惹起し、機能性鉄欠乏を招いたり患者さんの予後悪化につながる可能性があるため、鉄剤投与時期や投与量に関しては、慎重に検討する必要があります。

## フェリチン100ng/mLを予後改善の一つの目安に

以上のことをまとめますと、透析患者さんにとっては**ヘプシジン20ng/mL、フェリチン100ng/mL未満が生命予後の観点から鉄剤を投与しても安全な値**であり、逆にいえば、貧血(Hb)が改善しているのにフェリチンが100ng/mLを超える状態では鉄剤の投与は望ましくないといえます。また、**ヘプシジンが高値の状態では過剰に投与された鉄剤は必ずしも造血に有効利用されるわけではなく、最終的に肝・網内系だけでなく他の組織に蓄積し、むしろ鉄の利用を抑制することに注意が必要です**。投与経路の違いによる鉄利用の相違についてはまだ明らかではありませんが、ヘプシジンの吸収抑制作用を期待すべく経口鉄剤を投与した場合においても、過剰投与や継続服用により消化管から吸収されることから、静注鉄剤同様鉄過剰を来す危険性があります。鉄過剰はヘプシジンを介して“鉄の囲い込み”といった有害な結果を招くおそれがあり、フェリチン値に常に注意し、鉄剤の使用は必要最小限・最短期間の投与にとどめる必要があると考えています。

図4 透析患者の血清フェリチン値およびHb値別 Kaplan-Meier 生存曲線(Nishinomiya Study)

Frt: フェリチン  
Hb: ヘモグロビン

