

鉄剤補充の方法

前田 貞亮

Teiryō Maeda

友杉 直久*

Naohisa Tomosugi

前田記念腎研究所

(川崎市中原区)

金沢医科大学総合医学研究所先進医療研究部門*

(石川県河北郡)

造血と鉄状態 —鉄剤補充法—

「腎性貧血」「造血と鉄」この二つを結びつけるものはエリスロポエチン（erythropoietin：EPO）であり、治療には遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）を使用することは、透析医療に携わるものならば誰でも知っている。

ここで一つ紹介しておきたいことがある。健康者の造血とEPOと鉄との関係を最もよく示している、京都大学医学部ヒマラヤ研究会の足立氏の論文がある。京都を基点として、ヒマラヤの高地に行った人を対象にしたものであるが、標高が高くなるにつれ（酸素が希薄になるにつれ）EPOが増してヘマトクリット（Ht）が上昇し、それにつれEPOが低下、さらに高地に行くとも酸素不足からEPOが増え造血が起こり、それにつれて再びEPOが下がる。これに併行して血中のフェリチン（ferritin：Ft）もEPOの増加と造血により低下する（**図1, 2**）¹⁾。つまりこの場合のFtは、鉄を有効にトランスフェリン（transferrin：Tf）鉄に移して造血にうまく利用されているのである。これが造血、EPO、鉄の典型的な関係である。

さて、筆者らの施設242名の血液透析（HD）患者の鉄状態をみると5つに分けられる（**表1, 2**）²⁾。仮に理想的鉄欠乏とした理想的鉄状態が最も良い。日本透析医学会³⁾の基準からすると一見鉄不足に見えるが、ヘモグロビン（Hb）値が最も高くrHuEPOの投与量も最も少ない（**図3~5**）²⁾。Ftは低くともトランスフェリン飽和度（TSAT）が高ければ、有効に使われ利用される鉄があることの証拠である。次項に述べるヘプシジンの低いことは、腸管からの鉄の吸収と網内系からの放出も有効に保たれている証拠である。

鉄剤投与の方法

鉄剤投与には経口投与方法と静脈内投与方法（非経口投与方法）とがある。一般的には経口投与方法が原則であるが、血液透析患者は静脈回路が確保されている上に、経口的に投与されている薬剤の数が多く、また胃腸障害も多いので、鉄剤は静脈内投与が一般的である。

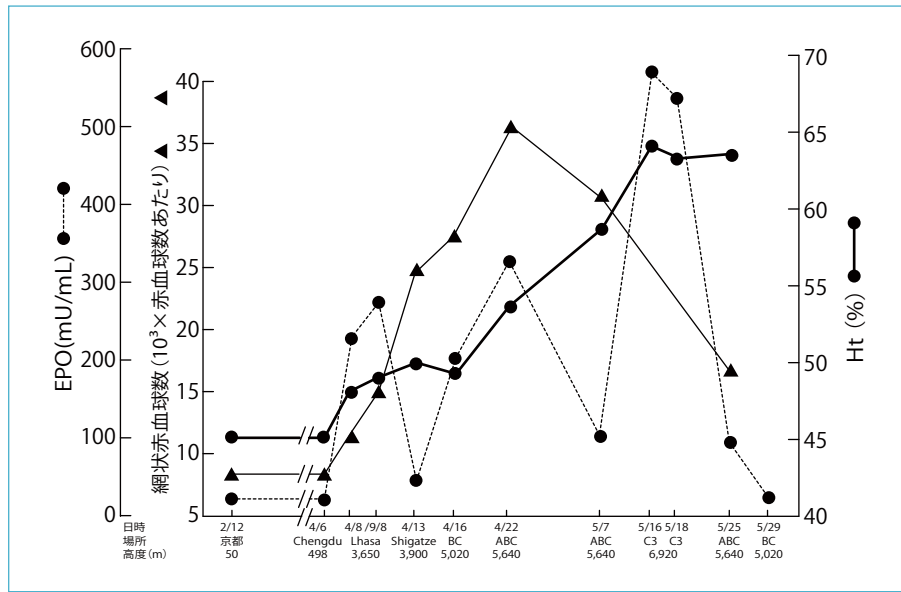


図1. ヒマラヤ超高所の低酸素環境における造血系の賦活

(文献1より引用)

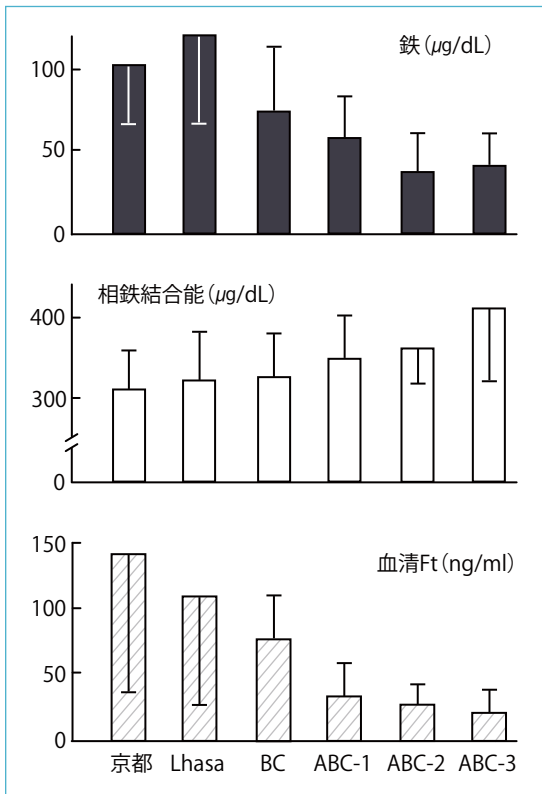


図2. ヒマラヤ超高所の低酸素環境における血清鉄代謝

(文献1を改変)

表1. rHuEPO投与に伴う鉄状態の判定と鉄剤投与基準私案

分類	血清Ft (ng/mL)	TSAT (%)
1 鉄過剰	100以上	20以上
2 相対的鉄欠乏	60以上	20未満
3 鉄充足	60以上100未満	20以上
4 理想的鉄状態 (理想的鉄欠乏)	60未満	20以上
5 鉄欠乏	60未満	20未満

(文献2より引用)

1. 鉄の体内動態とヘプシジン

胃から腸管に入った鉄は、主として十二指腸の絨毛上皮で吸収されるが、その際 duodenal cytochrome Bにより、鉄は3価から2価に還元され、divalent metal transporter 1によって上皮細胞内に取り込まれる。取り込まれた鉄は、次いで膜輸送蛋白 (ferroportin : fpt) によって細胞外に出て門脈血流に入る。

門脈に入った鉄は次に肝細胞に取り込まれるが、その際hephaestinにより酸化され、再び3価になり Tfと結合し、transferrin receptor-2 (TfR2) を介して

表2. 鉄剤投与基準私案分類による各群の検査諸数値

総症例数=242			Ft	Fe	TIBC	TSAT	Hb	Ht	RBC	Ret.	CRP	IL-6	hpc
鉄過剰	n=59	平均値	201.5	67.1	214	31.4	9.9	30.0	310	16.4	0.53	5.2	33.6
		±SD	95.8	20.6	33	8.3	0.8	2.2	24	7.2	1.36	5.4	34.7
相対的鉄欠乏	n=30	平均値	164.7	38.8	232	16.7	9.8	30.2	319	17.9	0.55	6.6	28.1
		±SD	110.7	9.2	44	2.2	1.0	3.3	36	6.9	0.88	5.6	24.6
鉄充足	n=21	平均値	77.3	68.1	240	28.5	10.3	31.1	323	16.3	0.18	7.8	45.7
		±SD	11.2	14.3	35	5.2	0.8	2.5	32	5.0	0.21	15.3	50.2
理想的鉄状態 (理想的鉄欠乏)	n=85	平均値	31.4	71.5	263	27.5	10.7	32.3	344	15.5	0.07	3.6	25.0
		±SD	12.8	16.1	35	7.3	0.8	2.6	36	4.6	0.09	6.2	26.7
鉄欠乏	n=47	平均値	21.3	40.2	286	14.3	10.4	32.1	363	17.5	0.18	5.1	20.5
		±SD	13.6	10.0	44	3.8	1.0	3.2	50	6.9	0.23	4.7	20.8

(文献2より引用)

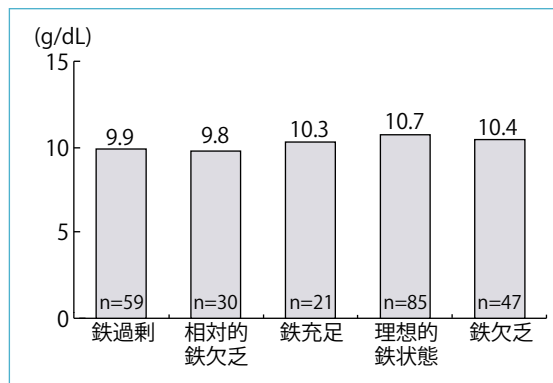


図3. 鉄剤投与基準私案分類によるHb値の比較
(文献2より引用)

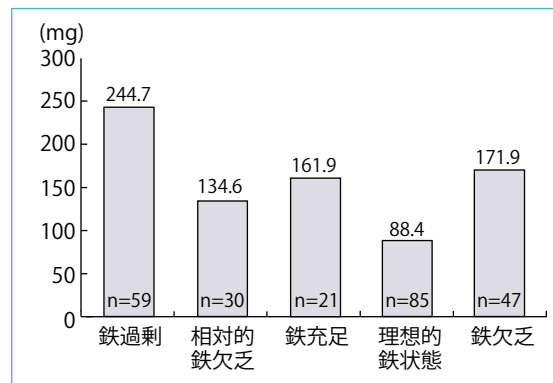


図5. 鉄剤投与基準私案分類による過去6ヶ月間の週あたり鉄剤投与量の平均
(文献2より引用)

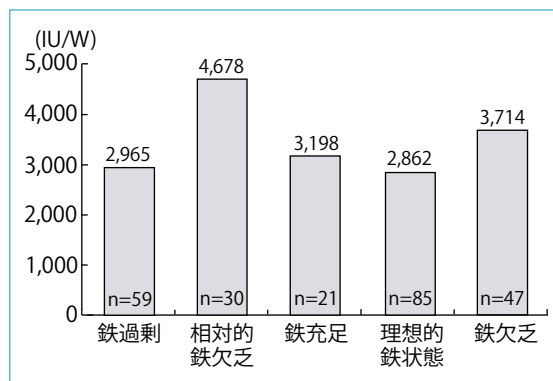


図4. 鉄剤投与基準私案分類による週あたりEPO投与量の比較
(文献2より引用)

細胞内に取り込まれる。また、必要に応じfptを介して血中に放出される⁴⁾。

鉄吸収は2価鉄の方が3価鉄より効率がよく、またアスコルビン酸、クエン酸、フマル酸などは吸収促進物質となる⁵⁾。造血の効率は劣るが、経口投与は非経口的投与に比し、血清Ft上昇が少ない⁶⁾。

また、鉄の吸収は血清Ftが高いと低下するといわれている。これは最近発見され、最も鉄代謝の世界でホットな研究対象になっているヘプシジン (hepcidin:hpc) によるコントロールが行われるからといわれる。

hpcは肝臓で産生され、血中に分泌され、最後に尿中へ排泄される低分子のペプチドで、腸管からの鉄吸収や網内系細胞からの鉄放出をfptを介して制

御する。その発現は鉄の負荷，炎症で誘発され，逆に貧血，低酸素状態やrHuEPO投与で抑制されている。鉄過剰や高Ftの場合もhpcが発現し，鉄の吸収を抑制し，逆に鉄欠乏時にはhpcの発現が低下し鉄の吸収が亢進する。筆者らの成績でもFtが低いほどhpcが低く（表2）²⁾，鉄の吸収もよいと考えられる。

2. 経口的鉄補充（治療）

現在，経口鉄剤は表3のごとくである。さて鉄投与量は正常人のフェロカイネティクスが30～40mg/日であるので，吸収率を見込んで200mgを投与すれば十分である⁵⁾。投与期間はHbのほか，毎月1回FtとTSATを測定して，Ftが60ng/mLを超えれば投与中止を考慮するが，あくまでTSATは20%以上に保つようにする。ただし，消化管機能の低下による吸収不全があれば，鉄不足貧血は改善されない。また，患者が処方どおり服用しているか否かを注意する必要がある。

血液透析患者の場合，症状や多剤服用のため経口投与の適用が困難な場合が多い。また慢性の感染症

があってhpcが多い状況では鉄の吸収が悪いので非経口的投与の方がよい。さらに，需要が追いつかない鉄喪失のある場合（出血その他）も非経口投与の適応になる。

3. 非経口的投与

日本透析医学会のガイドライン（2004年）³⁾があるが，このガイドラインについて筆者は，鉄欠乏の指標の一つであるFt値は高すぎると考えている。また，経口投与と静脈内投与を比較した伊藤の成績の例を示す（図6）⁶⁾。しかしhpcをもとにしてみると，筆者は鉄を血液透析中，持続的に投与する方法がよいと考えているので，以下にそれらを示す。

1) 透析終了時1回静注法

日本透析医学会の示す方法である。「鉄剤の投与は透析終了時にゆっくり静注する。毎透析ごとに13回，ないしは週1回3ヶ月間投与する」「静注製剤は投与直後に急激なショック症状を呈することがある。特に初回は十分な監視下に希釈した半量をゆっくり投与し，投与後1時間程度観察して過敏反応が

表3. 経口用および静注用鉄剤

経口鉄剤			
一般名	商品名	1錠中鉄含量 (mg)	
硫酸鉄	フェロ・グラデュメット	105 (徐放)	
	スローフィー	50 (徐放)	
	テツクールS	100 (徐放)	
	フェロリタード	105	
	フェーマス	100	
	フェロスタチン	100	
	クエン酸第一鉄ナトリウム	フェロミア	50
	オロチン酸第一鉄	オロトン酸鉄	25, 50 (カプセル)
	フマル酸第一鉄	フェルム	100 (徐放)
	スレオニン鉄	フェロスレオン	22 (カプセル)
ピロリン酸第二鉄	インクレミン	6/mL (シロップ)	
非経口鉄剤			
一般名	商品名	1管中鉄含量 (mg)	
(コンドロイチン硫酸鉄)* 含糖酸化鉄	(ブルタール)*	(40)*	
	フェジン	40	
グルコン酸第二鉄 シデフェロン	フェップゾール	40	
	グルフェリコン フェリコン	10 50	

*現在製造中止

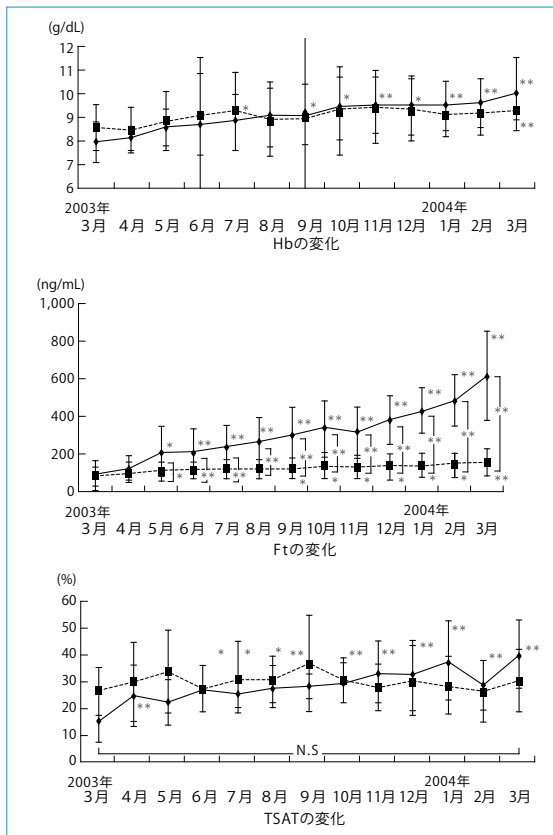


図6. 透析患者鉄剤補充法の比較
 ◆：静注群，■：経口群，
 * : t-test p < 0.05, ** : t-test p < 0.01,
 (文献6より引用)

起きないことを確かめることが勧められる。投与終了2週間後に前記検査 (TSAT, 血清Ft) を反復して鉄欠乏状態にあると判定すれば同上の投与を繰り返す」とコメントしている。

2) 毎透析ごとにゆっくり静注し13回

この方法が最も慣用されているが、第52回日本透析医学会ワークショップ (4) で、この方法は確かに一時的に Hb は増加するが、酸化アルブミン量の増加が明白で酸化ストレスが加わるので不適當だという成績⁷⁾ が出ており良くない。1回静注法としては週1回法の方が酸化ストレスが軽いので良い。

3) 週1回40mg静注群と1日105mg経口群との比較

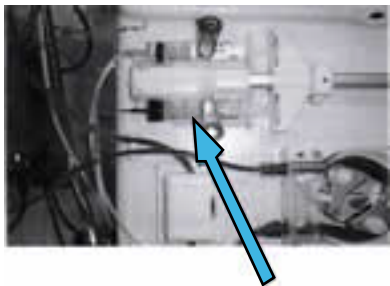
前述した伊藤の行った例では (TSAT 20%未滿, 血清Ft 100ng/mL未滿群45例, 図6)⁶⁾, 静注群 (23例) は週1回40mg, 1年間, 硫酸鉄服用群 (9例) は1日105mg, 1年間の経過をみると, Hbは静注群では4ヵ月目より有意に上昇したが, 経口群では1年後からはじめて効果がみられている。TSATは両群とも20%以上を保つことができたが, Ftも両群とも有意な上昇があり, 特に静注群は早期から急激な上昇がみられたという。

結論としては, 彼らは TSAT は両群で維持できたが, Ft は静注群で鉄過剰状態になる傾向がみられた

1. ワンショット注入群
 鉄 剤: 2mL (含糖酸化鉄40mg)
 注入方法: 透析終了時に静脈側血液回路より注入

2. 持続注入群
 鉄 剤: 2mL (含糖酸化鉄40mg)
 希 釈 液: 20% グルコース溶液
 希釈倍率: 2 倍
 注入速度: 1 mL (10mg) / 時間
 [20mg 投与の時は4倍希釈で同量 (5mg/時間) で 4時間]

透析開始時より開始し,
 透析終了時まで注入
 (4時間)



シリンジポンプにて持続注入

図7. 鉄剤注入方法

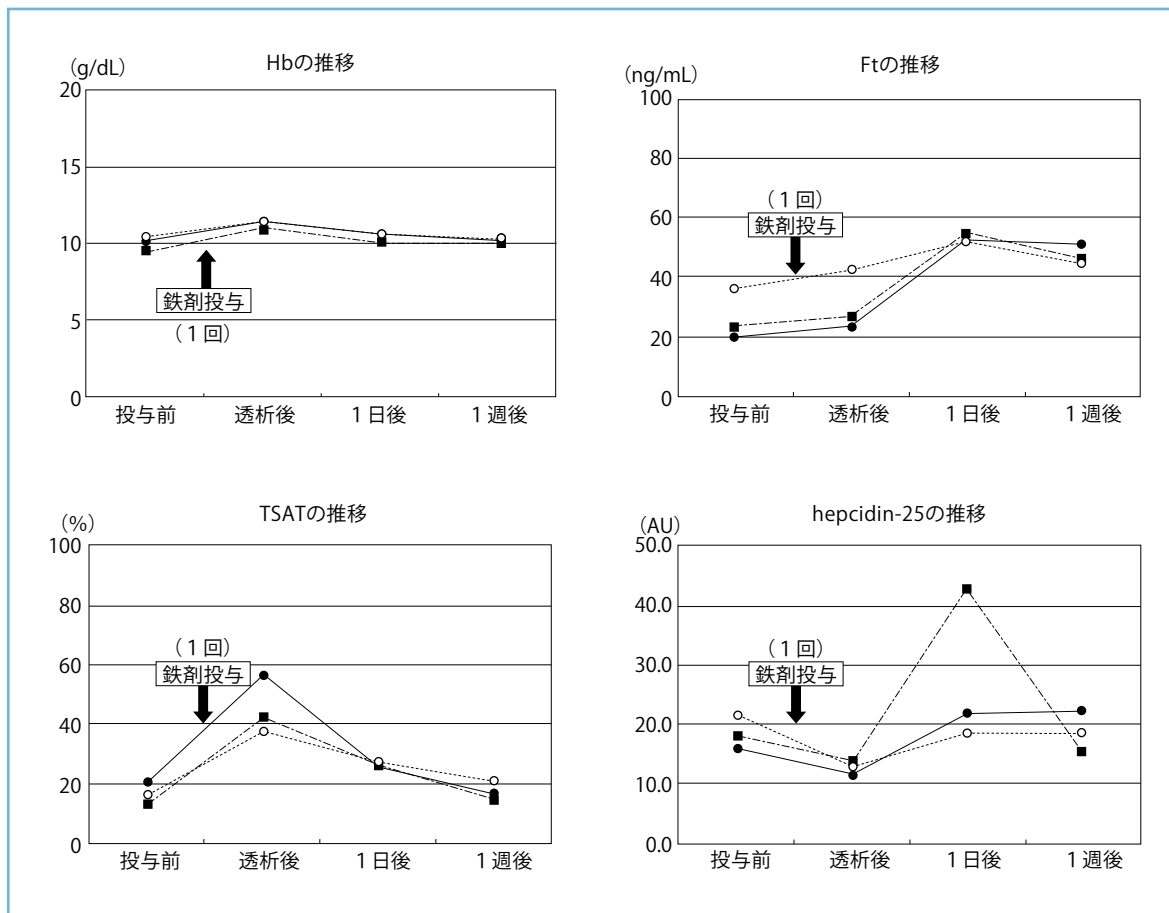


図8. 鉄剤非経口的1回投与の比較
 ---■---: 40mgワンショット群 (n=5), —●—: 40mg持続注入群 (n=5),○.....: 20mg持続注入群 (n=5),

としている。

4) 持続注入法

われわれの行っている方法を示す(図7)。静脈用鉄剤2mL(40mg)を20%グルコースに加え(2倍希釈),ヘパリンポンプと同様にシリンジポンプにて透析開始時より終了時まで4時間で注入する[1mL(10mgの鉄量)/時間]。3時間あるいは5時間透析の場合は注入時間は変わることになる。持続注入と透析終了時のワンショット(ボラス)注入と比較して,TSAT,Ftの上昇に有意差はないが,持続注入ではhpcの上昇が有意に低い(図8)。それは腸管からの鉄の吸収のみならず,fptを介して有効に利用される細胞からの鉄放出が抑えられないことを意味するので,有害な鉄蓄積が少なくて済む。必要に

応じて週2回,2週間続けてもよいが,鉄の測定を2週間ごとに行うことが勧められる。以下,40mgワンショットとの比較,持続注入法20mg,40mgの比較を図8で示す。鉄はTSATが20%を下回らないように,またFtの過剰にならないように注意すればよい。20mg,40mgの週2回連続投与を行ってみた例は図9のごとくであり,2週間でよいと考えられる。間隔をあけて,鉄欠乏であればさらにHbや鉄諸量を測定しながら週2回,2週間の持続注を行うことがよいと考える。

おわりに

以上,鉄の至適状態と鉄剤の経口投与方法,一般的な非経口鉄剤1回静注法の批判と新しい非経口鉄剤

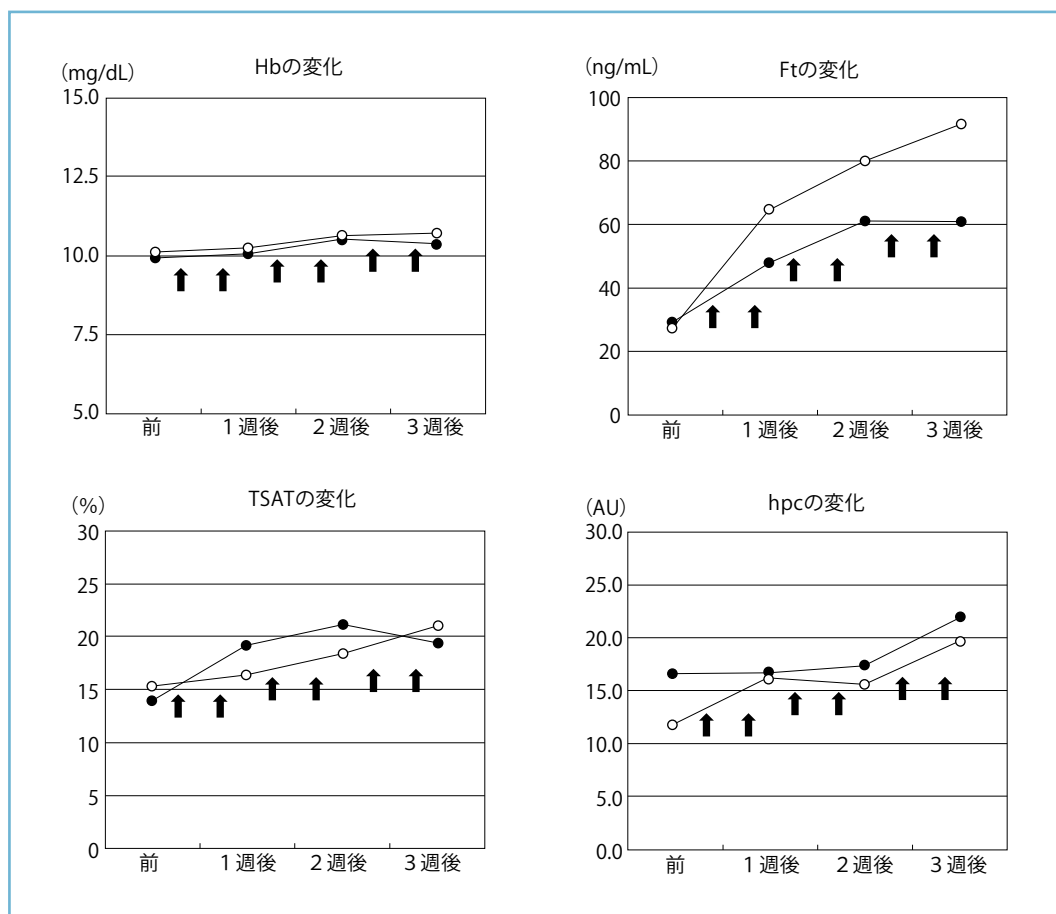


図9. 鉄剤持続注入後の変化
 ●—: 20mg注入群 (n=14), ○—: 40mg注入群 (n=11)

投与方法としての持続注入法を例示したが、工夫を加えながら各施設がそれぞれの型を作られることを望む。重要なことは鉄は少なめがよく、過剰はかえって造血障害になることを忘れずに注意することである。

新しく開発された造血製剤ダルベポエチンについては鉄の投与方法は十分検討されていない。今後の検討が待たれる。

文 献

- 1) 足立みなみ, 瀬戸嗣郎: シシャパンマ峰登山中における造血動態の経時的検討. ヒマラヤ学誌 2: 103, 1991
- 2) 前田貞亮, 村上辰和嘉, 友杉直久: 血液透析患者

の鉄の至適指標は低フェリチン・高TSAT. 日透医誌 22: (2号), 2007

- 3) 日本透析医学会: 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン(2004年版). 透析会誌 37: 1737-1763, 2004
- 4) 友杉直久, 石川 勲: hepcidin: 血液透析患者における鉄代謝制御因子. 日透医誌 21: 316, 2006
- 5) 内田立身: 鉄欠乏性貧血—鉄の基礎と臨床—. 東京, 新興医学出版社, 158, 1996
- 6) 伊藤和子: 透析患者鉄補充療法の検討. 第13回腎とエリスロポエチン研究会発表, 2005
- 7) 北村健一郎, 安楽 誠, 小田切優樹, 他: 静注鉄剤と酸化ストレス—至適投与方法について. 透析会誌 40 (Suppl): 334, 2007