

## 炭酸カルシウムをクエン酸第二鉄水和物に移行した 透析患者 17 症例の検討\*

大山聡子\*\* 齋藤快児\*\* 堀賢一郎\*\* 佐々木奈津江\*\*  
菅野勝寛\*\* 田村博之\*\* 友杉直久\*\*\* 富田公夫\*\*

### はじめに

透析患者の高リン (P) 血症が予後に悪い影響を与えることは、すでに多く報告されている<sup>1)</sup>。生命予後に大きく影響するものの1つとして血管の石灰化が挙げられており、血管の石灰化が強いほど全死亡が増加している<sup>2)</sup>。P吸着薬である炭酸カルシウムは、安定したP降下作用と安価なことから広く使用されてきた。しかし近年、Ca負荷による高Ca血症や血管・軟部組織の石灰化の危険性が指摘されており<sup>3,4)</sup>、Ca含有P吸着薬と非Ca含有P吸着薬とのランダム化比較試験において、非Ca含有P吸着薬使用群では生命予後の改善<sup>5)</sup>・大動脈石灰化進展の抑制<sup>6)</sup>などが報告されている。これらの成績などから2017年のKDIGO CKD-MBD recommendationsでは、「成人CKD G3a~G5DでPを下げる治療を行う場合は、Ca含有P吸着薬の投与量を制限することが推奨される」に変更された<sup>7)</sup>。

クエン酸第二鉄水和物は非Ca含有のP吸着薬であり、血清P値の低下に加え含有成分の鉄が体内で吸収され、貧血の改善にも寄与する薬物である。

透析患者では貧血はほぼ必発であり、鉄が不足している患者には積極的に投与する必要がある。鉄が欠乏するとfibroblast growth factor (FGF)-23が上昇し、心不全のリスクになる。鉄補充によりFGF-23が低下することも考えられている<sup>8)</sup>。また、鉄の補充は経口で行うことが望ましいとされている。経静脈的な投与では、経口投与された鉄に比べ生体利用率が高く即効性

はあるが、トランスフェリンに結合していない鉄が存在することによる酸化ストレス<sup>9)</sup>、感染症、心血管疾患<sup>10)</sup>などのリスクが高まるといわれている。クエン酸第二鉄水和物による血清鉄の補充は、酸化ストレス軽減の役割ももっている可能性がある。

日本ではこれまで、血清フェリチンを低値に保つことが推奨されており、血清フェリチン濃度100 ng/mL未満の透析患者はおよそ60%である<sup>11)</sup>。日本透析医学会の2008年ガイドラインでは、鉄補充療法の開始基準はトランスフェリン飽和度 (TSAT) 20%以下、および血清フェリチン濃度100 ng/mL以下とする、とされていた<sup>12)</sup>。2015年版のガイドラインでは、血清フェリチン濃度100 ng/mL未満またはTSAT 20%未満で鉄補充を行うことが提案された<sup>13)</sup>。血清フェリチン濃度、TSATの両者の基準を満たすというものから、どちらか一方を満たせば鉄補充を推奨することになり、開始基準が緩和された。

今回、検査成績の安定した血液透析患者において、使用されている炭酸カルシウムをクエン酸第二鉄水和物に変更し、諸検査因子について検討した。

### 対 象

当院に通院治療中で、以下の選択基準・除外基準を満たし、文書によるインフォームドコンセントが得られた17名を対象とした。

**選択基準**：①1年以上安定した血液透析経過をも

\* A Study on the effects of changing calcium carbonate to ferric citrate hydrate in the patients receiving hemodialysis

**key words**：炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄水和物、貧血、ヘプシジン、鉄代謝

\*\* 東名厚木病院 慢性腎臓病研究所 OYAMA Satoko, SAITO Kaiji, HORI Kenichiro, SASAKI Natsue, SUGANO Katsuhiko, TAMURA Hiroyuki, TOMITA Kimio  
〔〒243-8571 厚木市船子 232〕

\*\*\* 金沢医科大学総合医学研究所 天然変性蛋白質創薬科学研究部門 TOMOSUGI Naohisa

つ。② 血清P値が6.0 mg/dL以上、もしくは高P血症の治療中で炭酸カルシウムを使用している。③ 少なくとも6カ月以上安定した量のエポエチンベータベゴルを使用している。④ 血清フェリチン濃度300 ng/mL以下。⑤ 20歳以上、とした。

**除外基準：**下記条件のいずれかに該当する場合は対象から除外した。① 肝機能障害患者 (ASTまたはALTが100 IU/L以上)。② クエン酸第二鉄水和物に対し過敏症の既往歴のある患者。③ 妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。④ その他、実施責任者が不適当であると判断した患者。

**中止基準：**以下の場合、臨床研究を中止とした。

① 本人から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。② 本研究全体が中止された場合。③ その他の理由により、実施責任者等が研究の中止が適当と判断した場合とした。

## 方法

各種P吸着薬からの切り替えは既報<sup>14,15)</sup>を基に、炭酸カルシウム500 mg 1日3回服用している患者において、クエン酸第二鉄水和物500 mg 1日3回に変更した。以降、有効性(血清P値)および安全性(生化学検査値・問診)を確認しながら必要に応じて増量した。クエン酸第二鉄水和物として1日あたり最高用量は6,000 mgとした。

投与期間は12カ月とし、期間中有効性および安全性を確認しながら必要に応じて漸増した。「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」に基づき<sup>16)</sup>、目標血清P値3.5~6.0 mg/dLを達成した後は、有効性・安全性に応じて適宜増減した。目標血清補正Ca濃度は8.4~10.0 mg/dLとした。貧血に関しては、日本透析医学会ガイドラインの腎性貧血治療目標レベル<sup>13)</sup>のHb 10~12 g/dLに基づき鉄剤・エポエチンベータベゴルを適宜調整行った。

**観察および検査項目：**① 患者氏名、性別、年齢、身長、体重、診断名、原疾患、合併症、既往歴、併用薬剤、服薬状況(投与開始前を除く)。② 血圧、脈拍数、体重。血液生化学検査として、Cr、BUN、TP、Alb、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、AST、ALT、ALP、T-Bil、LDH、T-Chol、TG、LDL-C (HDL-C)、フェリチン、TIBC (TSAT)、Hb、Hct、血清鉄、iPTH。試験開始前、6カ月、12カ月に、透析開始時に、血清ヘプシジン-25 (LC-MS/MS絶対定量法)、血清鉄、UIBC、フェリチン測定用の採血を行った。

**併用薬：**含糖酸化鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、硫酸鉄などの鉄剤を新たに追加することは禁止とした。

統計は、対応のあるt検定でBonferroni調整を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。成績はmean ± SDで示した。

倫理委員会承認日：2015年8月10日(承認番号：150803)、東名厚木病院の倫理委員会で承認された。UMIN受付番号：R000032823。

## 結果

**患者背景：**基礎疾患は糖尿病が9例と最も多く、糸球体腎炎は3例、腎硬化症は2例であった(表)。平均年齢 $67.0 \pm 12.2$ 歳、透析歴は $8.8 \pm 8.6$ 年であった。17例のうち、6カ月間服用したものが1例、12カ月間の全経過を完了したものは13例であった。6カ月で中断した1例は効果が不十分のため脱落したもので、6カ月までの成績は統計に含めた。1例は外科手術のため、2例は転院のため早期に脱落したため、統計には入れていない。

**Ca、P、iPTH値の推移：**炭酸カルシウム1,500 mgをクエン酸第二鉄水和物1,500 mgに変更し、12カ月間(1例は6カ月間)継続投与した。クエン酸第二鉄水和物投与量は全例1,500 mgで推移した。Ca値は $8.4 \pm 0.9$  mg/dL(前)から $8.6 \pm 0.5$  mg/dL(12カ月)、P値は $5.1 \pm 1.8$  mg/dL(前)から $4.5 \pm 1.4$  mg/dL(12カ月)と平均値は低下したが、統計的な有意差は認められなかった(図1)。iPTH値は $204.1 \pm 189.8$  pg/mL(前)から $176.4 \pm 129.1$  pg/mL(12カ月)と平均値は低下したが、統計的な有意差は認められなかった。

**血清Hb値・持続型エリスロポエチン製剤投与量・鉄剤投与量の推移：**Hb値は、開始時 $11.14 \pm 1.39$  g/dLから $12.97 \pm 1.46$  g/dL(3カ月、 $p < 0.01$ )、 $12.42 \pm 1.84$  g/dL(6カ月、 $p < 0.02$ )と上昇し、その後 $11.95 \pm 1.46$  g/dL(9カ月)、 $11.82 \pm 1.24$  g/dL(12カ月)に戻った(図2)。クエン酸第一鉄ナトリウム50 mg/日投与1例、100 mg/日投与3例は同量投与を継続し、含糖酸化鉄40 mg/週使用3例は6カ月で中止となった。エポエチンベータベゴルは、開始月 $145.54 \pm 155.79$   $\mu$ g/2週から最終月 $82.69 \pm 31.39$   $\mu$ g/2週と平均値の減少がみられたが、統計的な有意差は認められなかった(図3)。

**血清フェリチン濃度・血清鉄濃度・血清ヘプシジン-25濃度の推移：**血清フェリチン濃度は $90.35 \pm 70.06$  ng/mL(前)から $210.96 \pm 194.32$  ng/mL(6カ月、 $p < 0.05$ )、 $221.51 \pm 178.73$  ng/mL(9カ月、 $p < 0.05$ )、 $230.25 \pm 169.92$  ng/mL(12カ月、 $p < 0.05$ )と増加した(図3)。

表 患者背景

症例	男性 14 例, 女性 3 例
年齢 (歳)	67.0 ± 12.2
基礎疾患	糖尿病 9 例 糸球体腎炎 3 例 腎硬化症 2 例 痛風腎 1 例 多発性嚢胞腎 1 例 不明 1 例
透析歴 (年)	8.8 ± 8.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 ± 3.8
Total protein (g/dL)	6.3 ± 0.5
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.2
BUN (mg/dL)	57.0 ± 14.5
Cr (mg/dL)	10.7 ± 2.4
Ca (mg/dL)	8.4 ± 0.9
P (mg/dL)	5.1 ± 1.8
iPTH (pg/mL)	204.1 ± 189.8
RBC (10 <sup>4</sup> /mm)	361.9 ± 54.0
Hb (g/dL)	11.1 ± 1.40
Ht (%)	35.2 ± 4.6
MCV (fl)	97.6 ± 7.2
MCH (pg)	30.9 ± 2.8
Plt (10 <sup>4</sup> /mm)	17.2 ± 3.6
Fe (μg/dL)	57.4 ± 17.9
Ferritin (ng/mL)	90.4 ± 70.1
UIBC (μg/dL)	185.2 ± 56.0
TSAT (%)	24.9 ± 9.8
Hepcidine-25 (ng/mL)	12.4 ± 13.3
AST (IU/L)	11.6 ± 4.3
ALT (IU/L)	10.1 ± 4.2
リン吸着薬 (例数, %)	
炭酸カルシウム	17 (100%)
炭酸ランタン水和物	5 (29.4)
ビキサロマー	1 (5.9)
セベラマー塩酸塩	2 (11.8)
ビタミン D 製剤	10 (58.8)
エポエチンベータベゴル	116.9 ± 112.0
クエン酸第一鉄ナトリウム/ 含糖酸化鉄	5 (29.4)/3 (17.6)

mean ± SD.

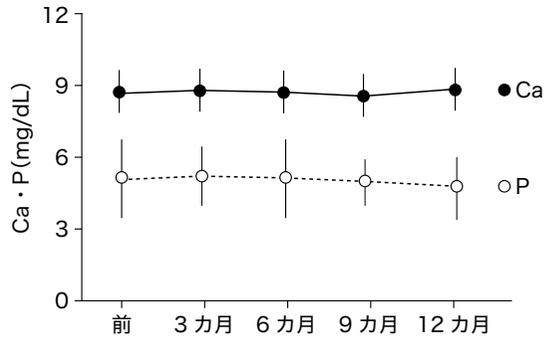


図 1 Ca, P 濃度の 12 カ月の推移 (n=13)

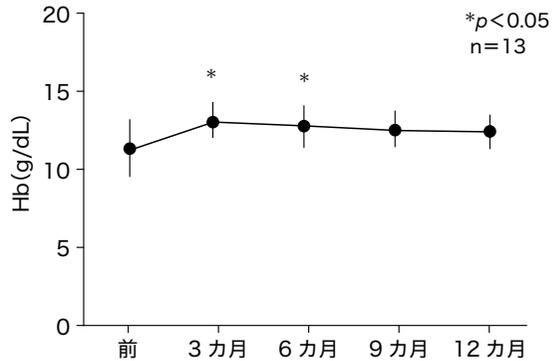


図 2 Hb 濃度の 12 カ月の推移 (n=13)

\*前値との検定で, Bonferroni 調整を行った。

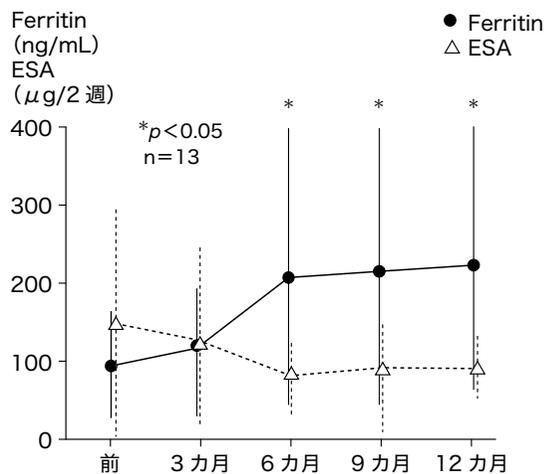


図 3 エリスロポエチンベータベゴル (μg/2 週) (ESA) と血清フェリチン濃度 (ng/mL) の 12 カ月の推移

\*前値との検定で, Bonferroni 調整を行った。

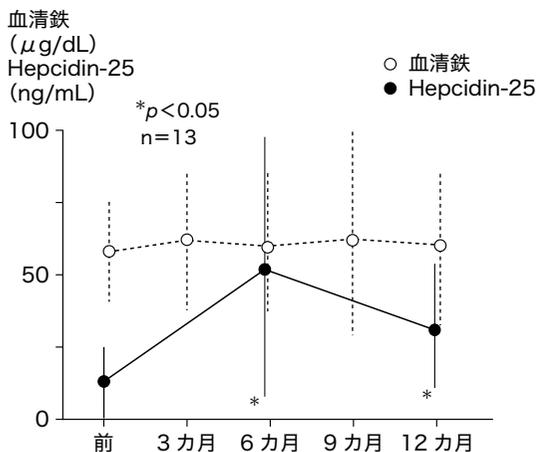


図4 血清鉄濃度 ( $\mu\text{g/dL}$ ) と血清ヘプシジン-25濃度 ( $\text{ng/mL}$ ) の12カ月の推移

\*前値との検定で、Bonferroni 調整を行った。

血清鉄濃度は経過中大きな変動はなく、 $57.43 \pm 17.88 \mu\text{g/dL}$  (前) から  $58.15 \pm 26.22 \mu\text{g/dL}$  (12カ月) であった (図4)。TSATは  $24.88 \pm 9.83\%$  (前) から  $28.30 \pm 11.03\%$  (12カ月) と、有意な変化は認められなかった。血清ヘプシジン-25濃度は  $9.97 \pm 10.17 \text{ ng/mL}$  (前) から  $50.00 \pm 47.69 \text{ ng/mL}$  (6カ月,  $p < 0.05$ ),  $32.29 \pm 21.35 \text{ ng/mL}$  (12カ月,  $p < 0.05$ ) と増加が認められた (図4)。フェリチン濃度と血清ヘプシジン-25濃度は相関していた ( $y = 0.14x + 4.97$ ,  $p < 0.001$ , 図5)。

## 考察

生命予後が年々延長している近年において、高齢化している透析患者では特に血管の石灰化が予後に影響を与える重要なリスク因子である。今回、炭酸カルシウム1日1,500 mgをクエン酸第二鉄水和物1日1,500 mgに切り替え12カ月間継続した。症例によっては、炭酸ランタン水和物、ピキサロマー、セベラマー塩酸塩、ビタミンD製剤を併用していたが、投与量変更の必要はなかった。結果としてCa, P, iPTH濃度は良好に保たれた。臨床試験結果から各種P吸着薬のP結合力は、炭酸カルシウム：炭酸ランタン水和物：セベラマー塩酸塩 = 1.0 : 1.2 : 0.75<sup>14)</sup>、クエン酸第二鉄水和物：セベラマー塩酸塩 = 1.52 : 1<sup>15,17)</sup>より、炭酸カルシウム：クエン酸第二鉄水和物 = 1.0 : 1.14と推定される。本研究では、炭酸カルシウム：クエン酸第二鉄水和物の1:1の変更によるCa/P値の大きな変動が生じなかったものと思われる。これまで、種々のP吸着薬

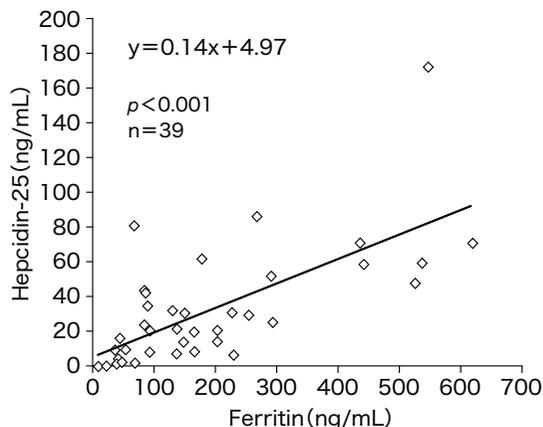


図5 血清ヘプシジン-25濃度と血清フェリチン濃度の関係

からクエン酸第二鉄水和物に変更し、有用性を検討した成績は報告されているが<sup>18)</sup>、炭酸カルシウムをクエン酸第二鉄水和物に1:1で変更した既報は見当たらず、今後の炭酸カルシウム投与量を減量する場合の参考になるものと思われる。

クエン酸第二鉄水和物に変更後、Hb値は  $11.14 \pm 1.39 \text{ g/dL}$  から  $12.97 \pm 1.46 \text{ g/dL}$  (3カ月,  $p < 0.01$ ) と、上昇が認められた。開始時のフェリチン濃度が  $90.35 \pm 70.06 \text{ ng/mL}$  であり、クエン酸第二鉄水和物投与によりHb値が上昇したことは、鉄補充によるエポエチンベータベゴルの作用効率の上昇が示唆される<sup>19)</sup>。Hb値は、静注鉄剤の中止、エポエチンベータベゴルの減量などにより開始前値に戻った。フェリチン濃度はその後  $210.96 \pm 194.32 \text{ ng/mL}$  (6カ月) と上昇したが、12カ月も同程度に留まり、平均値は300 ng/mL以内であった。

ヘプシジン-25は肝臓で産生されるペプチドホルモンで、鉄代謝の中心的役割をもっている。血清鉄は腸上皮細胞、肝細胞、マクロファージの膜表面に存在する鉄輸送体フェロポルチンの鉄輸送機能を制御している<sup>20)</sup>。ヘプシジン-25発現低下により腸管からの鉄吸収が持続し、生体内の鉄は過剰となる。鉄過剰に伴いヘプシジン-25産生が亢進し、鉄の取り込みが抑制される。ヘプシジン-25は鉄飽和トランスフェリン、炎症性サイトカインIL-6、骨髄機能低下時などでも刺激され、低酸素状態、GDF15 (growth differentiation factor 15) やBMP (bone morphogenetic protein) のアンタゴニストであるnoggin, endoplasmic reticulum (ER) stressなどにより抑制される<sup>20)</sup>。フェリチン値

は、鉄過剰、感染、炎症で刺激され上昇し、鉄欠乏症などで低下する。開始時のフェリチン濃度が  $90.35 \pm 70.06$  ng/mL で、ヘプシジン-25 値は  $9.97 \pm 10.17$  ng/mL と低値で、クエン酸第二鉄水和物投与後にヘプシジン-25 値とフェリチン値は増加し、両者には既報と同様に有意の相関関係がみられた<sup>21)</sup>。

## 結 語

安定している血液透析患者において、炭酸カルシウム  $1,500$  mg/日をクエン酸第二鉄水和物  $1,500$  mg/日へ安全に変更することができた。長期的なメリットは今後の検討を要するが、血管石灰化抑制などによる予後改善に寄与する可能性が示唆される。

本要旨の一部は、第 63 回日本透析医学会学術集会・総会 (2018 年 6 月, 神戸) において発表した。

## 文 献

- 1) Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al : Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* **12** : 49-54, 2008
- 2) Ohya M, Otani H, Kimura K, et al : Vascular calcification estimated by aortic calcification area index is a significant predictive parameter of cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* **15** : 877-883, 2011
- 3) Chertow GM, Burke SK, et al : Treat to Goal Working Group : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* **62** : 245-252, 2002
- 4) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al : Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **57** : 422-431, 2011
- 5) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* **71** : 438-441, 2007
- 6) Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al : Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis : a pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* **16** : 290-298, 2011
- 7) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al : Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update : what's changed and why it matters. *Kidney Int* **92** : 26-36, 2017
- 8) Wolf M, Koch TA, Bregman DB : Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* **28** : 1793-1803, 2013
- 9) Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, et al : Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* **66** : 841-848, 2004
- 10) Kuo KL, Hung SC, Lee TS, et al : Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD. *J Am Soc Nephrol* **25** : 2596-2606, 2014
- 11) 日本透析医学会 : 図説わが国の慢性透析療法の実況 2012 年 12 月 31 日現在
- 12) 日本透析医学会 : 2008 年版「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
- 13) 日本透析医学会 : 2015 年版「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
- 14) Daugirdas JT, Finn WF, et al : Frequent Hemodialysis Network Trial Group : The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* **24** : 41-49, 2011
- 15) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al : A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **29** : 1053-1060, 2014
- 16) 日本透析医学会 : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* **45** : 301-356, 2012
- 17) 秋澤忠男 : 透析患者におけるリン管理の意義とリン吸着薬の特徴. *Therapeutic Research* **35** : 285-291, 2014
- 18) 大野見子, 安永親生, 吉松正憲 : リン吸着薬の変更による鉄代謝と貧血の改善および医療経済学的効果. *透析会誌* **52** : 33-39, 2019
- 19) Nai A, Lidonnici MR, Rausa M, et al : The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice. *Blood* **125** : 1170-1179, 2015
- 20) 友杉直久 : ヘプシジンの発見とその後の発展. *日内会誌* **99** : 1180-1187, 2010
- 21) Honda H, Kobayashi Y, Onuma S, et al : Associations among erythropoiesis and biomarkers of erythropoiesis and iron metabolism, and treatment with long-term erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *PLoS One* **11** : e0151601, 2016

\* \* \*