臨床と研究

透析患者の鉄分布の揺らぎ

友杉直久*1　越野慶隆*2
*1 金沢医科大学　*2 みずほ病院

key words：鉄分布の揺らぎ，生存シグナル，neocytolysis，赤芽球の生き残り，hepcidin-25

要　旨

腎性貧血での鉄必要量を考える場合，半減期とともに活性が減衰するESAの使用が問題を複雑にしている．従来，鉄の必要量はフェリチン値にとらわれていたが，本質は体内の鉄が造血系（ヘモグロビン）と鉄供給系（貯蔵鉄/血清鉄）にどのように分布しているかという観点にある．ESA投与後，赤芽球で消費される鉄量は，ESAの半減期に従い日々変化しており，特有の揺らぎを持っている．この鉄分布の揺らぎを考慮した治療法が重要になる．

はじめに

腎性貧血の問題は，エリスロポエチン（EPO）が十分に産生されないために赤血球数を維持することができないことと，腎不全物質が骨髄造血機能を低下させ，かつ赤血球寿命を短くすることである．そこで腎性貧血治療の主眼は，不足したEPOの補充と腎不全物質の除去になる．EPOの補充はESA投与で行われており，その有効能は投与後刻々と変化し減衰していく．その変化に応じて，骨髄で産生される赤芽球数も刻々と変化する．その結果，血清鉄の利用も一律ではなく刻々と変化する．このような背景を考慮して，腎性貧血の鉄補充の本質を考えてみたい．

1　ヒント①：フェリチンの変動の実際

最初に，考えるヒントとして図1の症例を提示する．赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent; ESA）のC.E.R.A.を，2週に1回投与している症例である．月1回の採血では，ガイドラインの基準通りにヘモグロビン（Hb），フェリチン，トランスフェリン飽和度（TSAT）が維持されており非常に良好なコントロールのように思える．しかし，毎回の透析毎に検査をすると，フェリチンとTSATとhepcidin-25に大きな変動があることがわかる．ESA投与後より低下し始め，ESA投与後半減期（5日）をやや過ぎると，フェリチンは反転して上昇し始める．同様の反応は，ESA投与ごとに規則的にみられる．この間フェリチンは100から60 ng/ml前後の間で大きく変動している．TSATとhepcidin-25は，フェリチンに2日先行して変動している．通常の臨床では，このように頻回に検査することはないので，われわれはこの間の変化を見落としていることになる．

何故このような変化があるのであろうか．

2　ヒント②：計算上の鉄必要量

もう一つのヒントとして，仮定の計算から鉄の必要量を算出してみる（表1）．

例えば，60 kgの症例で，血液量を体重/13で4,615 mlと仮定すると，1 gのHbには鉄3.4 mgを含んでい

Fluctuation of iron distribution in dialysis patients
Kanazawa Medical University
Naohisa Tomosugi
Mizuho Hospital
Yoshitaka Koshino

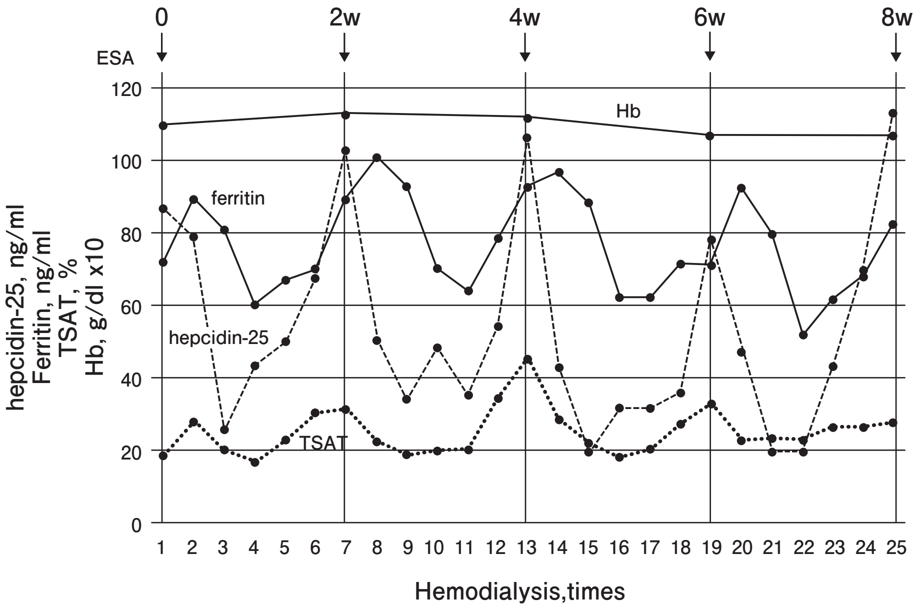

図 1　C.E.R.A. 投与後（2 週に 1 回）の Hb，TSAT，hepcidin-25，フェリチンの変動
透析ごとの毎回の採血により，C.E.R.A. 投与後の周期的な変動が明らかである．

表 1　赤血球寿命とヘモグロビン鉄（体重 60 kg，血液量 4,615 ml）

Hb (g/dl)	総血中 Hb 鉄量（mg）(Hbx3.4x 血液量/100)	赤血球寿命（90 日）			赤血球寿命（120 日）		
		mg/day	mg/h	mg/w	mg/day	mg/h	mg/w
8	1,255	14.0	0.6	97.6	10.5	0.4	73.2
9	1,412	15.7	0.7	109.9	11.8	0.5	82.4
10	1,569	17.4	0.7	122.1	13.1	0.5	91.5
11	1,726	19.2	0.8	134.3	14.4	0.6	100.7
12	1,883	20.9	0.9	146.5	15.7	0.7	109.9
13	2,040	22.7	0.9	158.7	17.0	0.7	119.0
14	2,197	24.4	1.0	170.9	18.3	0.8	128.2
15	2,354	26.2	1.1	183.1	19.6	0.8	137.3

るので，各 Hb 値に応じて血液中に Hb 鉄として存在する鉄の総量を算出できる．その場合，赤血球寿命が正常者 120 日，透析患者 90 日と仮定すると，Hb 12 g/dl を維持している場合，Hb 鉄の総量は 1,883 mg，正常者では毎日平均 15.7 mg，透析患者では 20.9 mg の鉄が必要であることがわかる．

このように，毎日の造血時に同量の鉄が消費されているのであれば，寿命がきた老化赤血球を処理するマクロファージも同量の鉄を供給できるので，過不足なくフェリチンの変動はないであろう．しかし，透析患者では，図 1 のようにフェリチンが変動する症例が経験される．

何故このような変化が生じるのであろうか．

3　腎性貧血における鉄代謝の位置付け

その原因は，治療法にあると思われる．

腎性貧血の治療の最終目標は，患者が十分なエネルギーを得ることである．図 2 のように，われわれ脊椎動物は，酸素を取り込みミトコンドリアで ATP を産生しエネルギーを獲得している（ATP 戦略）．酸素の運搬は鉄を利用した Hb が担っており，骨髄造血系で産生される赤芽球内で合成される（造血戦略）．赤血球の中に Hb 鉄として蓄えられた鉄は，赤血球の寿命がくるとマクロファージに貪食（erythrophagocytosis）され，回収される．エンドゾーム内で赤血球が処理されヘム鉄が細胞質に放出され，ついで HO-1 で分解され不安定鉄プール（labile iron pool; LIP）（2 価鉄）となる．この鉄がフェロポルチン（ferroportin; FPN）を介して血中に供給され，トランスフェリンと結合して骨髄に運ばれ，再度赤芽球に取り込まれる．これが鉄供給戦略である．

マクロファージ内の鉄濃度が高まると，鉄制御蛋白

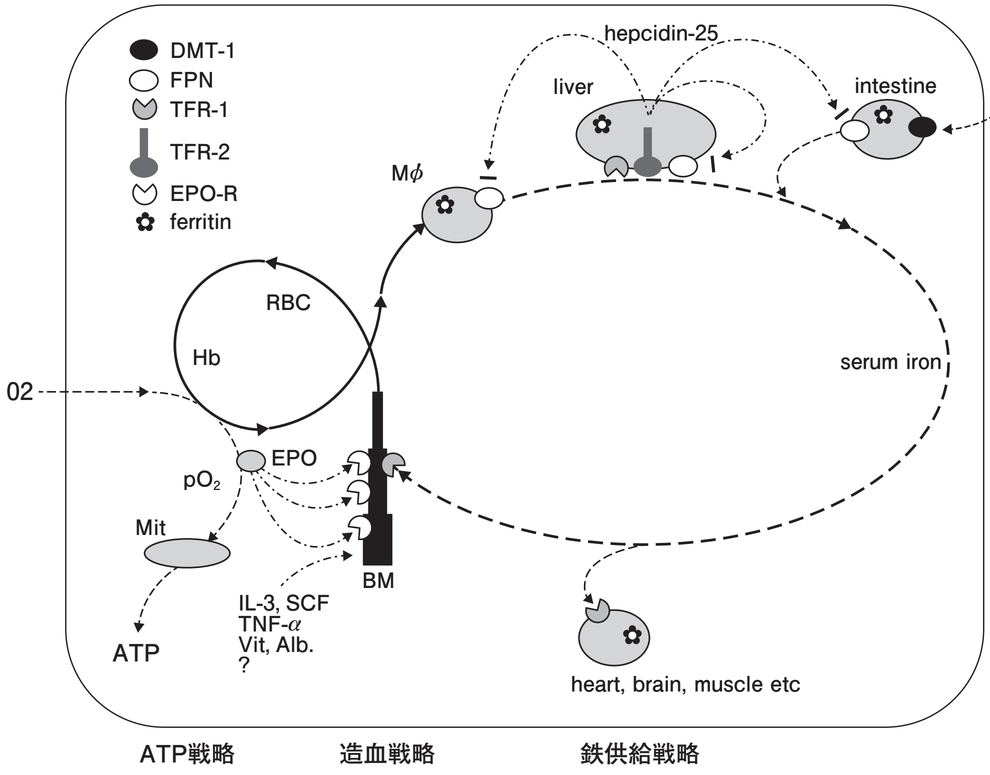

図 2　生体のエネルギー戦略

ATP 戦略，造血戦略，鉄供給戦略からなる．腎性貧血では，EPO 産生のみが障害を受けている．

質（iron regulatory protein; IRP）を介してフェリチンと FPN の産生が亢進し，過剰の鉄はフェリチンに蓄えられる[1]．鉄供給戦略系では，血清鉄濃度は肝細胞膜上のトランスフェリン受容体 2（TFR2）で感知され，血清鉄濃度が上昇するとヘプシジン産生が刺激され hepcidin-25 が放出され，FPN からの鉄供給が抑制される[2]．血清鉄濃度が低下すれば，逆の反応を示す．これは，フィードバック機構であり，最終的に血清鉄濃度は 50～150 ug/dl で一定になるように制御されている．ちなみに，赤血球内の Hb 鉄は 2 価，血液/フェリチン中は 3 価であり，腎性貧血では造血系の 2 価鉄の分布が小さくなり，その分，鉄供給系の 3 価鉄の分布が大きくなると捉えることができる．

これらの戦略の中で，腎性貧血の本質は，ATP 戦略系の酸素分圧センサーである EPO 産生細胞からの EPO 産生のみが障害を受けていることである．もちろん，尿毒性物質のために骨髄造血能や赤血球寿命も影響され，透析効率も重要ではあるが，本質は酸素分圧の低下が得られず，EPO を産生できないことにある[3]．つまり，腎性貧血では，本質的に鉄代謝に障害があるのではなく，EPO 産生能の低下に伴う二次的な生体反応として，鉄代謝指標項目に異常がみられるのである．

このような三つの戦略は，様々な鉄代謝関連分子の機能と，鉄の空間的移動の理解から明らかになってきたが，臨床の現場では，さらに量的および時間的変化の理解が不可欠である．腎性貧血の治療には ESA が使われており，その濃度/活性が各 ESA 独自の半減期に従い毎日変化している[4]．そのため，骨髄での鉄の需要量とマクロファージからの鉄の供給量の，量的および時間的変化の評価が必要になってくる．

ちなみに，我々が貯蔵鉄の指標として日常測定している血中フェリチンは L-subunit であるが，これは主としてマクロファージの non clasical pathway 由来であると考えられており[5]，急激な炎症反応時以外は，マクロファージ・フェリチンの変動は，マクロファージ・フェリチンからの鉄補充量と鉄蓄積量と相関するものと考えられる．

4　ESA の半減期と赤芽球の生き残り

まず，半減期を持つ ESA に対して，骨髄はどのように反応しているのであろうか．

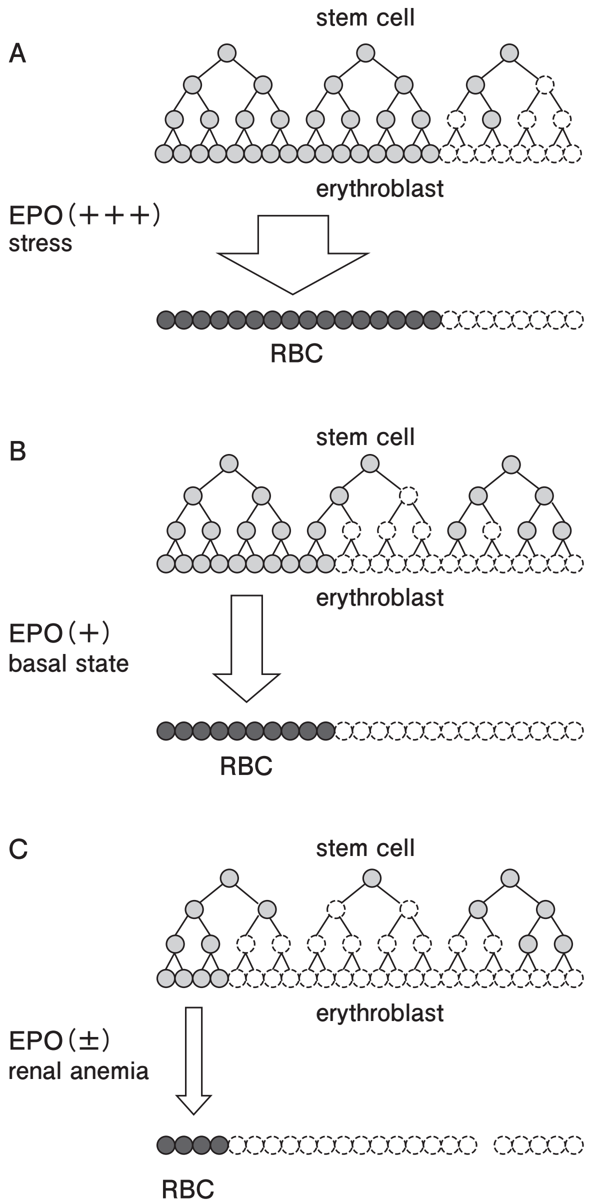

図 3　赤芽球の生存

幹細胞から赤芽球前駆細胞へ分化し，3～4 回分裂増殖して前赤芽球に成長し，赤血球に成熟するが，その量は EPO 濃度で制御されている．A：EPO 多量（出血），B：EPO 正常，C：EPO 少量（腎性貧血）．（Rhodes 文献改編）．

赤芽球前駆細胞から正染性赤芽球まで EPO 受容体を発現しており，EPO 濃度に敏感に反応している．幹細胞から赤芽球前駆細胞へ分化，3～4 回分裂増殖して前赤芽球に成長するが，その量は EPO 濃度で制御されている[6]．前赤芽球の膜表面には Fas/FasL が発現しており，EPO 濃度がその発現を制御している．EPO 濃度が低いと Fas/FasL の発現が続き，apoptosis に陥る．一方，EPO 濃度が高いと Fas/FasL の発現が抑制され，ESA の絶対量に応じて apoptosis を免れることができ，生存を続けることができる．これは生存シグナルと呼ばれており[6,7]，EPO 産生能が低下している腎性貧血では，apoptosis に陥る率が高いと考えられている（図 3）．正常 EPO 濃度でも生き残りは 50 % である．このような EPO 状況の下で，我々は毎日活性が減衰する ESA を使用しているのである．つまり，ESA 投与初期と後期では，apoptosis を免れる赤芽球数はまったく異なり，生存率はどんどん減少していくと推測される．

一方，脱核直前の正染性赤芽球に十分量の ESA が作用しない場合には，赤芽球はマクロファージに貪食処理され neocytolysis（赤芽球崩壊）に陥る．この反応は，宇宙に飛び立った宇宙飛行士が，無重力のために陥る中心性多血症を防ぐために急激に EPO 分泌を減らして，新たに作られた赤芽球を崩壊させる現象や[8]，高地生活から低地へ移動すると EPO 分泌の急激な低下に伴いフェリチンが上昇するが，その時点で ESA を投与するとフェリチンの上昇を防ぐことができるという研究[9]，などから明らかになった概念である．

つまり，赤芽球が生き残るには，EPO 濃度依存性の二つの関門がある．ESA は赤芽血球を作るのではなく，作られた赤芽球を壊さないようにする因子であり，半減期を持つ ESA による人為的な揺らぎに対して，その量と持続性を考慮した投与法が工夫されなければならない．

5　造血に伴う血清鉄の消費とフェリチンの変動：生存と消費

このような赤芽球数の人為的揺らぎは，赤芽球の TFR1 から取り込まれる鉄量にも同様の揺らぎを与えているものと考えられる．

ESA 投与当初の造血が最も盛んな時期には鉄の消費量が多く，マクロファージが貪食した老化赤血球由来の鉄のみでは供給が追いつかず，マクロファージのフェリチンからも鉄が供給され，フェリチンは減少してくる（図 4）．一方，ESA が減衰してくると，生き残る赤芽球数も減少してくるため鉄の消費量も減り，マクロファージからの供給量が追い付き，血清鉄濃度は上昇してくる．さらに消費量が減ってくると，老化赤血球由来の鉄はマクロファージのフェリチンとして蓄えられるようになる．これは，Δferritin（Fe）＝Δerythroblast（Fe）－Δerythrophagocytosis（Fe）で表される．この時期には，neocytolysis の影響で上昇するフ

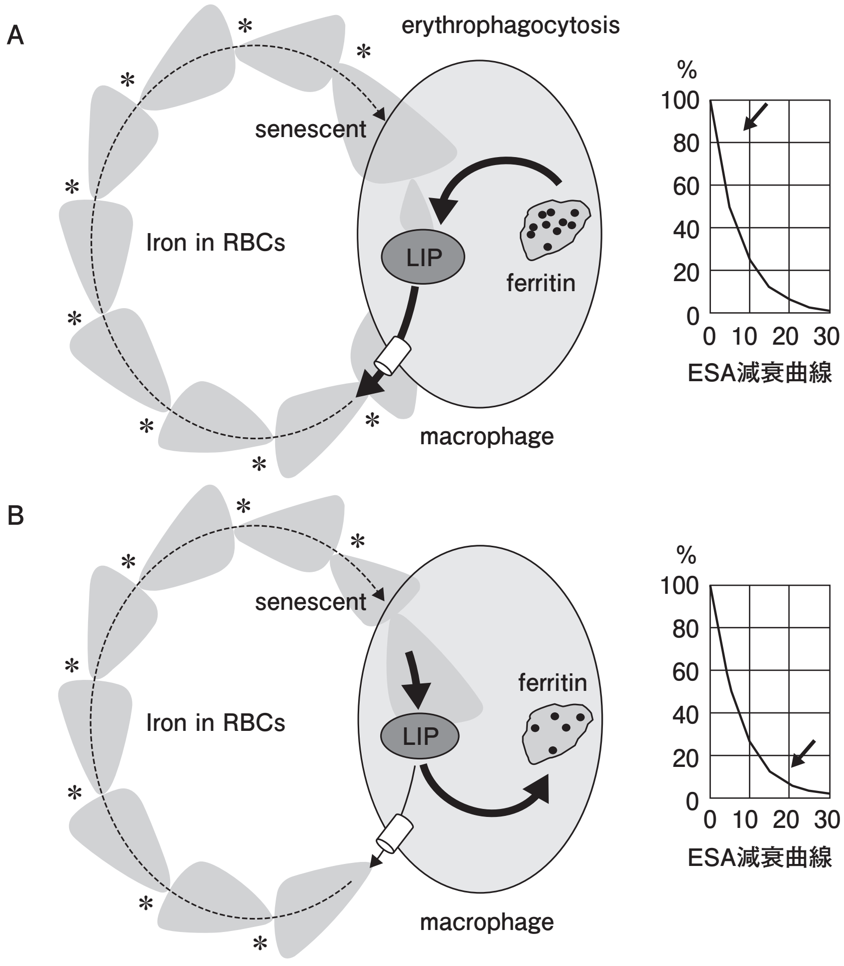

図 4　ESA 投与時の Hb 鉄とフェリチンの変動仮設

ESA 投与初期の造血が亢進して鉄が必要なときは，erythrophagocytosis からの鉄供給が不十分で，マクロファージ・フェリチンから鉄が補充される（A）．ESA 投与後半では，造血はほとんど無く鉄必要量が低下しており，マクロファージ・フェリチンとして蓄えられる（B）．＊：ESA 投与日．

ェリチンも一部含まれているであろう．図 1 の症例では，フェリチン 40 ng/ml 程度は絶えず入れ替わり変化しており，ESA の投与間隔の 2 週単位でみれば鉄の出入りはほぼ同じである．半減期のある ESA を使用する限り，多かれ少なかれ，このようなフェリチンの変動が生じるものと推測される．

6　鉄補充の目的：鉄の必要量

このように，ESA-赤芽球数-消費鉄量-供給鉄量-フェリチンの一連の人為的揺らぎは，半減期を持つ ESA を用いる限りは避けられない．ESA の変動が大きく造血反応の変化が大きいほど，フェリチンの動きは大きくなる．しかし，どのような ESA 使用方法であれ，例えば Hb 12 g/dl を維持している症例では，マクロファージ・フェリチンからの鉄補充（図 5．A〜B）と，マクロファージ・フェリチンへの鉄蓄積（図 5．B〜

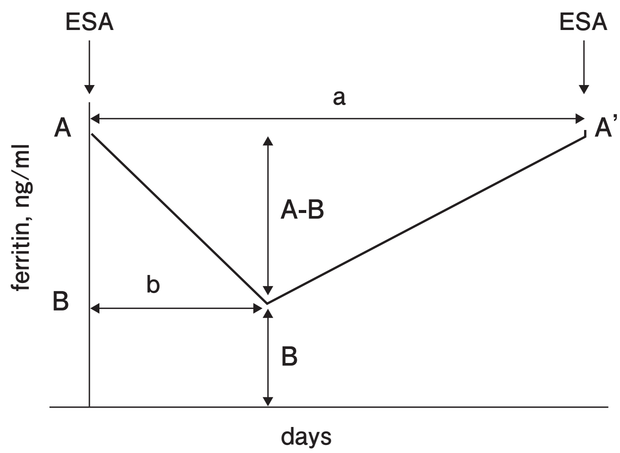

図 5　ESA 投与後の hepcidin-25，マクロファージ鉄，フェリチンの変動

a：ESA 投与間隔，b：ESA 半減期，A：ESA 投与前のマクロファージ・フェリチン，B：ESA 投与後のマクロファージ・フェリチンの最低値

A')の収支が，ESA 投与間隔（a）では一致しており，特有の周期を持っているものと考えられる．

その周期内での揺らぎは個々の患者で異なり，万人に共通の最良の貯蔵鉄量/フェリチン値というものはない．個々の適正値は，幹細胞から赤芽球前駆細胞の産生能，生存シグナル，赤血球崩壊，赤血球寿命に加え ESA 投与方法に左右される．それでも，フェリチンの変動底値 B が「貧血のない鉄欠乏」を防ぐことのできる値であれば[10]，おそらく鉄の蓄えとして問題はないのではないか．B 値は 50 ng/ml 程度であろうか．この反応は 1 カ月に 1 度のフェリチン採血ではわからない．おそらく ESA 投与前 A 値とその半減期のペア血清 B 値（C.E.R.A では 1 週後，darbepoetine であれば 2〜4 日後）で判断されるものである．われわれは，Hb 12 g/dl をほぼ維持していた症例で，月 1 回の ESA 投与でフェリチンが 200 ng/ml から 50 ng/ml へ，150 ng/ml も変動する症例を経験している．造血反応の変化を少なくすれば，フェリチンの揺らぎも小さくなる．A>A' のときは，貯蔵鉄から赤芽球への鉄のシフトがあり，造血系の Hb が増加したことを意味している．

7 鉄必要量の机上仮説

表 1 から計算すると，体重 60 kg で Hb 12 g/dl で維持されている場合，ESA 投与月 1 回では 586 mg，2 週に 1 回では 293 mg，週 1 回では 146.5 mg，毎回では 20.9 mg の余裕があれば，老化赤血球からの鉄回収がゼロで供給されない場合でも，新規の赤芽球の産生には影響されないことになる（表 2）．古い論文では，鉄（mg)/8＝フェリチン（ng/ml）と換算[11]されているが，仮に大きく見積もり鉄量（mg)/4 として[12]，また B 値としてフェリチン 50 ng/ml と仮定すると，それぞれ ESA 投与前値（A 値）として 147＋50＝197，73＋50＝123，37＋50＝87，5＋50＝55 ng/ml の フェリチンが存在すれば十分であると推測される（表 2）．

現在裏付け作業を進めている．

ではどのような状態で鉄が不足するのであろうか．それには，

① 絶対的に鉄不足で，マクロファージ・フェリチンからの補充が不十分な場合

② マクロファージ・フェリチンは十分量あるが，hepcidin-25 が高値のために FPN からの供給が抑制される場合

の二つの病態が考えられる．

①では，上記 B 値が確保されるまで（おそらく 50 ng/ml 程度），経口鉄で補充すればよい．この場合は hepcidin-25 が低値であり，経口鉄の吸収は良好である．②に対しては，現在，全国で進行中のクエン酸第二鉄吸収試験（R-OIAT）が参考になる．初期データでは，hepcidin-25 値が 100〜150 ng/ml では，腸管からの鉄吸収はほぼゼロである．

Hepcidin-25 値のほぼ 2 倍をフェリチン値と仮定すると，フェリチン 200〜300 ng/ml では腸管上皮細胞の FPN から血中への鉄の transfer は完全に抑制されていることになる．hepcidin-25 は鉄過剰や炎症で産生が刺激されるので，経口鉄の吸収を期待する場合には，hepcidin-25 値を 100〜150 ng/ml 以下にする努力が必要である．同様の現象がマクロファージの FPN でも起こっていると推測され，マクロファージからの鉄供給を期待するときは，A 値は 200 ng/ml 以下であるべきであろう．前述のフェリチン換算値 197 ng/ml は妥当な値である．

おわりに

マクロファージ・フェリチンの変動は意外と大きい．ESA の半減期でのフェリチン最低値を 50 ng/ml と仮定したが，今後「貧血のない鉄欠乏」も考慮して適正値を決めていく必要がある．フェリチンの必要最高値は，ESA の投与量と投与間隔で決まってくるが，揺

表 2 ESA 投与間隔の鉄必要量（Hb 12 g/dl が維持されているときの机上仮説）

ESA 投与間隔	鉄必要量（mg）	フェリチン換算（ng/ml）†1	
		造血必要最大値	総量（予備量 50）†2
4 週	586	147	197
2 週	293	73	123
1 週	147	37	87
透析ごと	21	5	55

†1 換算式：鉄必要量（mg）＝フェリチン値（ng/ml）x4
†2 予備量フェリチン 50 ng/ml と仮定して造血必要量に加算

らぎを最小にするには，ESA 投与は少量頻回にすることである．理論上，Hb 12 g/dl を維持する場合，鉄分布の揺らぎを最大限考慮しても，フェリチン 200 ng/ml 以上を必要とすることはない．

文　献

1） Evstatiev R, Gasche C : Iron sensing and signalling. Gut 2012; 61 : 933–952.

2） Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T : Ironing out Ferroportin. Cell Metab 2015; 22 : 777–787.

3） Donnelly S : Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. Am J Kidney Dis 2001; 38 : 415–425.

4） Macdougall IC, Eckardt KU : Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006; 368 : 947–953.

5） Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. : Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. Blood 2010; 116 : 1574–1584.

6） Rhodes MM, Kopsombut P, Bondurant MC, et al. : Adherence to macrophages in erythroblastic islands enhances erythroblast proliferation and increases erythrocyte production by a different mechanism than erythropoietin. Blood 2008; 111 : 1700–1708.

7） Liu Y, Pop R, Sadegh C, et al. : Suppression of Fas-FasL coexpression by erythropoietin mediates erythroblast expansion during the erythropoietic stress response in vivo. Blood 2006; 108 : 123–133.

8） Risso A, Ciana A, Achilli C, et al. : Neocytolysis : none, oneor-many? A reappraisal and future perspectives. Front Physiol 2014; 5 : 54.

9） Rice L, Ruiz W, Driscoll T, et al. : Neocytolysis on descent from altitude : a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. Ann Intern Med 2001; 134 : 652–656.

10） Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, et al. : Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin : a randomized controlled trial. CMAJ 2012; 184 : 1247–1254.

11） Walters GO, Miller FM, Worwood M : Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. J Clin Pathol 1973; 26 : 770–772.

12） Bodemann HH, Tanzi-Fetta RF, Schröter-Urban H, et al. : Ferritin in erythrocytes and plasma of patients with iron overload. Blut 1985; 51 : 25–31.