

〈原著〉

クエン酸第二鉄水和物からスクロオキシ水酸化鉄への切り替えを行った維持血液透析患者の検討

田村雅人, 西山美月, 細川忠宣, 奈路田拓史

要旨: 高リン血症治療薬であるクエン酸第二鉄水和物 (FCH), スクロオキシ水酸化鉄 (SO) は副次効果として鉄補充効果があることが知られている。

今回, 維持血液透析 (HD) 患者で, FCH の投与にて血清フェリチン (Ft) 値上昇した5例 (A群), 血清リン値の低下が不十分であった2例 (B群) で SO への切り替えを行った。

A群では5例中4例に, 3-14か月で, Ft 値 > 300ng/ml の上昇を認め, SO を中止した。

B群では, SO にて良好な IP 吸着効果を示したが, 2例中1例 (SO1500mg/日) で, Ft 値 > 300ng/ml の増加を認め, 750mg/日への減量を要した。

FCH 投与後, Ft 値 > 300ng/ml の症例では SO でも Ft 値 > 300ng/ml の上昇を来す可能性があることが示唆された。

また, 症例によって鉄が吸収されやすい症例が存在することが示唆され, 個々の症例における長期にわたるモニタリングが必要であると考えられた。

Key words: クエン酸第二鉄水和物, スクロオキシ水酸化鉄, Ft 値上昇

諸言

高リン血症治療薬のクエン酸第二鉄水和物 (FCH), スクロオキシ水酸化鉄 (SO) は副次効果として鉄補充効果があることが知られており^{1), 2)}, 特に FCH は血清フェリチン (Ft) 値の増加にて中止の必要な症例が認められるとされている¹⁾。一方, SO は高いリン吸着効果を示し, FCH に比較し, 理論上, 体内への鉄の吸収は少ないとされている²⁾。

これら薬剤の投与時の鉄動態に関しては, まだまだ不明な点も多いと考えられている。

目的

今回, FCH から SO への切り替え (FCH → SO 切り替え) を行った維持血液透析 (HD) 患者にて, リン吸着効果, 貧血・鉄動態などにつき検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象患者

外来維持 HD 患者7例 (男性4例, 女性3例) で, 年齢は45~69歳, 透析歴7~170か月, 原疾患は糖尿病2例, 非糖尿病で5例であった。

FCH 投与前のリン吸着剤は炭酸ランタン4例 炭酸カルシウム3例で FCH 投与期間は6~24 (平均17.3) か月であった。

この7例中5例は FCH の投与により Ft 値 > 300ng/ml の上昇を認めたため FCH を中止後, 炭酸ランタンに変更, 6~17 (平均11) か月で, Ft 値が低下し, 安定した後に SO を投与した症例 (A群) であった。

FCH 中止時 FCH の1日投与量は1500mgが3例, 750mg2例であった。

7例中2例は FCH ではリン吸着効果が不良であった症例 (B群) で FCH 中止時の FCH 投与量は2例とも2250mg/日であった。

2. 方法

切り替え時の SO 投与量は全例1500mgから開始

し、①血清 IP 値 (mg/dl)、② Hb 値 (g/dl)、③血清 Ft 値 (ng/ml)、④トランスフェリン飽和度 (TSAT) (%) を月1回チェックし、SO 投与量、エポエチン β ペゴル (CERA) 投与量を調節した。

上記①～④、⑤ CERA 投与量を FCH 投与前、投与中、SO 切り替え後において検討した。

3. 結果

I. ① IP 値

表1に IP 値を示す。A 群では IP 値は、FCH 投与期間中、SO 投与期間中とも良好にコントロールされていた。B 群では SO への変更により IP 値は良好にコントロールされた。

II. ② Hb 値、⑤ CERA 投与量 (表2)

A 群では FCH の投与により Hb 値は有意に上昇し、CERA 投与量の有意な減量が可能であった。SO への切り替え後も Hb 値は維持されており、CERA の増量を要した症例は2例 (case1と3) あったが、FCH 投与前よりは少ない量であった。

また、A 群 case4、B 群 case7で FCH 投与前よりも CERA の投与量の減量が可能であった。

III. ③ Ft 値、④ TSAT (表3)

A 群での Ft 値は FCH 投与後6～24 か月で313.0～819.4 ng/ml まで上昇したため、FCH を中止したところ、Ft 値は2～8 か月で<300 ng/ml に減少した。中止後5～17 か月で、Ft 値78.6～247.6 ng/ml にて SO に切り替えたが、1例を除いて3～14 か月で Ft 値>300 ng/ml となり、SO を中止した。

B 群 case6 では FCH2250mg では Ft 値>300 ng/ml の上昇は認めなかったが、SO1500mg で Ft 値434.3 ng/ml となり、750mg に減量したところ Ft 値<300 ng/ml となり、IP 値もコントロール良好であり18 か月以上 SO を継続中である。

TSAT は FCH の投与で19.6～46.9 (平均31.3) % と良好に維持されていたが SO 投与中も14.4～56.8 (平均33.8) % と維持されていた。

考察

FCH、SO は副次効果として鉄補充効果があることが知られている^{1),2)}。FCH は第Ⅲ相

試験で180例、平均 FCH 投与量2730mgにおいて ESA は25%減少、5例がフェリチン800ng/ml 以上で中止されたと報告されている¹⁾。

その後も、鉄補充効果に関する報告は多い一方、長期投与にて、腎性貧血ガイドラインでいうところの Ft 値>300ng/ml の上昇³⁾ が認められ中止を余儀なくされる症例があることがわかってきた^{4),5)}。われわれも22例、2年間の観察で40.9%で減量、投与後平均17.7か月後で31.8%で中止必要と報告した⁴⁾。

表1. IP 値

case No.	FCH前IP値 (mg/dl)	FCH投与量 (mg)	FCH中IP値	SO中IP値
1	5.1	1500	5.5	5.8
2	4.1	750	4.7	4.4
3	7.0	1500	5.3	6.1
4	6.1	750	5.1	5.8
5	5.8	1500	5.8	3.1
6	5.8	2250	7.4	4.1
7	5.3	2250	7.1	4.6

A群: case1～5、B群: case6, 7

表2. Hb値、CERA投与量

case No.	FCH前CERA (μ /4週)	FCH前Hb (g/dl)	FCH投与期間 (月)	FCH中CERA (μ /4週)	FCH中Hb (g/dl)	SO中CERA (μ /4週)	SO中Hb (g/dl)
1	250	9.0	20	150	10.5	200	11.5
2	150	10.6	19	25	10.5	25	12.1
3	150	9.3	24	0	11.2	100	11.0
4	100	11.3	23	25	11.8	0	14
5	100	11.0	6	25	11.8	25	11.6
6	100	11.4	22	100	13.1	100	13
7	150	10.5	12	150	12	100	12.7

A群: case1～5、B群: case6, 7

CERA投与量&Hb値: FSH前 vs 投与中 p<0.01
 FCH前 vs SO中 p<0.01
 FSH中 vs SO中 N. S.
 (paired t test)

表3. 鉄動態

case No.	FCH投与前 Ft値 (ng/ml)	FCH中止時 Ft値 (ng/ml)	Ft<300 までの期間(月)	FCH～SO 期間 (月)	SO開始時 Ft値 (ng/ml)	SO中 Ft値 (ng/ml)	SO投与期間(月)
1	65.8	456.4	6	10	214.7	374	4
2	29.5	400.9	2	16	210	426	10
3	188.2	405.9	8	17	78.6	221.7	6～
4	52.2	313	3	5	197.8	369.5	14
5	140.1	819.4	2	6	247.6	344.9	3
6	65.8	150.9		0	150.9	434.3	18～ (15月～SO750mg に減量)
7	29.5	73.3		0	73.3	41.7	14～

FCH中止時TSAT (%) : 19.6～46.9 (平均31.3)

SO中TSAT (%) (6か月以上投与の5例) : 14.4～56.8 (平均33.8)

われわれは、Ft 値 > 300 ng/ml の上昇は中止後、2-8 か月で Ft 値 < 300 ng/ml となると報告している⁵⁾。

SO は鉄含有リン吸着剤でありながら、FCH に比較し、理論上、体内への鉄の吸収は少ないとされており^{1),7)}、Ft 値の上昇は少ないとされている。福井らは、32 例中 4 例で Ft 値の上昇にて投与の中止が必要であったと報告しており⁸⁾、一部の患者では Ft 値の上昇が認められることがわかっている。

今回の、われわれの検討では FCH にて Ft 値 > 300ng/ml の上昇の認められた症例では、SO に切り替えても 5 例中 4 例で、Ft 値 > 300ng/ml の上昇が認められた。これらの症例では SO の投与開始時に Ft 値は低下しているものの、やや高い傾向にあり、SO の投与でも鉄の過剰に至ったのかもしれない。

また、case6 では 22 か月の FCH 最大投与量 2250 mg の投与に関わらず、Ft 値 > 300ng/ml の上昇を来さなかったが、SO1500 mg で Ft 値 > 300ng/ml の上昇が認められ、750 mg への減量で低下を認めた。福井ら⁸⁾も、1500 mg の投与で中止を余儀なくされて症例を報告しており、特に 1500 mg の投与では注意が必要である。

FCH から SO の切り替えに関しては長期で観察した報告はなく、われわれの経験から FCH から SO への切り替えでは Ft 値の上昇しやすい傾向にあり、注意を要するのかもしれない。また、症例によって鉄が吸収されやすい症例が存在する可能性がありわれわれの経験でも、FCH の投与で Ft 値の上昇する症例もあれば、2250mg の 2 年以上の投与でもほとんど Ft 値の変化しない症例もあり⁵⁾、個々の症例での、長期のモニタリングが必要であると考えられた。

結語

維持血液透析 (HD) 患者で、FCH の投与にて血清フェリチン (Ft) 値上昇した 5 例 (A 群)、血清リン値の低下が不十分であった 2 例 (B 群) で SO への切り替えを行った。

A 群では 5 例中 4 例に、Ft 値 > 300ng/ml の上昇を認め、SO を中止した。

B 群では、2 例中 1 例 (SO1500mg/日) で、Ft 値 > 300ng/ml の増加を認め、750 mg/日への減量を要した。

FCH 投与後、Ft 値 > 300ng/ml の症例では SO でも Ft 値 > 300ng/ml の上昇を来す可能性があることが示唆された。

また、症例によって鉄が吸収されやすい症例が存在することが示唆され、個々の症例における長期にわたるモニタリングが必要であると考えられた。

文献

- 1) Yokoyama K et. al: Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751. in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 24 : 261-267, 2014
- 2) Covie, AC et. al. : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferic oxhydroxide. *Nephrol. Dial. Transplant* 32 : 1363-1372, 2017
- 3) 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 (2) : 89-158, 2016
- 4) 鯉沼縁他 : 当院透析患者におけるクエン酸第二鉄水和物中止例の現状. *67 (3) : 331, 2018*
- 5) 田村雅人他 : 当院透析患者におけるクエン酸第二鉄水和物 (FCH), 2 年間の長期投与成績. *50 (1) : 870, 2017*
- 6) 田村雅人他 : 維持血液透析患者におけるクエン酸第二鉄水和物 (FCH) 中止後の貧血・鉄動態の検討. *51 (1) : 640, 2018*
- 7) Koiwa F et al: Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferic oxhydroxide treatment. *Clin Kid Journal* 12 (2), 294-299, 2019
- 8) 福井義尚他 : 鉄欠乏傾向の強い患者に対するスクレロオキシ水酸化鉄の補充効果
日本透析医学会雑誌 51 (1), 699, 2018

