

鉄剤投与基準変更前後における rHuEPO 使用量の変化

寺邑朋子、三浦園子*、高橋俊博*、伊藤利子*
高橋きよえ*、高橋美由紀*、佐々木忍*、橋村春和*
泉谷晴義*、守澤隆仁*、青柳武志*
医療法人あけぼの会 花園病院 内科、同 透析室*

The Effect of Aggressive Iron Supplementation on Epoetin Dosage Requirements

Tomoko Teramura, Sonoko Miura, Toshihiro Takahashi, Toshiko Itoh
Kiyoe Takahashi, Miyuki Takahashi, Shinobu Sasaki, Harukazu Hashimura
Haruyoshi Izumiya, Takahito Morisawa, Takeshi Aoyagi
Hanazono Hospital

<緒言>

平成18年度診療報酬改定で外来透析患者のエリスロポエチン（以下 EPO）が包括化された。EPO の分として新たに290点が加算され、これは、EPO 投与量がおよそ週4900IU 以下であればマイナスにならない点数である。しかし、改定前の当院の EPO 投与状況は患者全体で週平均5780IU、外来患者に限ると週平均5659IU と大きく4900IU を上回っており、EPO 節約に取り組む必要に迫られた。そこで、これまでの鉄剤投与基準を変更して、より積極的な鉄剤投与を行い、EPO 節約効果を検討したので若干の考察を加えて報告する。

<対象と方法>

1) 鉄剤投与方法（表1）：

平成18年4月より、目標フェリチン値を従来の70~150ng/mlから100~500ng/mlに変更した。具体的には週1回含糖酸化鉄40mgをフェリチン500ng/mlとなるまで投与し、その後中止して、100ng/ml以下となったら再開する、という方法で鉄剤を投与した。目標 Hb 値（10.0~11.0 g/dl）を維持できるように EPO 投与量を調節した。

2) 研究の対象と方法：

対象は当院透析患者81名中、平成18年3月~11月の期間に消化管出血を認めた患者、輸血を行った患者、転出・転入患者、および EPO 投与なしで Hb11 g/dl（Ht33%）以上を維持している患者を除いた65名である。性別は男性29名、女性36名、平均年齢69.9±11.3歳、平均透析期間95.4±80.3ヶ月で糖尿病18名、糖尿病以外が47名であった。これらの患者について、平均18年3月から11月までの Hb 値、血清フェリチン値、EPO 投与量について検討した。

表1. 当院における鉄剤投与基準

	旧基準	新基準
目標Hb値 (目標Ht値)	10.0~11g/dL 30~33%	10.0~11g/dL 30~33%
目標フェリチン値	70~150ng/mL	100~500ng/mL
鉄剤投与方法	シデフェロン50mgを毎回透 析終了時に静注、4~6回 (200~300mg)投与する	含糖酸化鉄40mgを週1回透 析終了時に静注。フェリチン 500ng/mLまで投与しその後 100ng/mLになるまで中止。

<結果>

平均ヘモグロビン値 (図1) : 平均ヘモグロビン値は、3月は9.6 g/dlとやや低値であったが、4月以降は10.0~10.3 g/dlと目標の10~11 g/dlを維持していた。

血清フェリチン値と EPO 投与量 (図2) : 血清フェリチン値は3月の平均が81.6ng/mlと100ng/ml以下であったが、鉄剤投与基準変更後は上昇を続け、11月には271.4ng/mlとなった。EPO 投与量は3月には週平均5908IUであったが、10月には4373IUまで減少した。しかし、7月以降の投与量の差はわずかであった。

7月のフェリチン値は173.3ng/mlであり、フェリチン値がそれ以上に上昇しても、EPOのさらなる減量は困難であったという結果を表している。

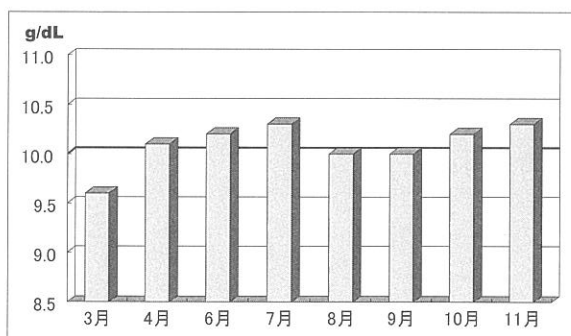


図1. 平均ヘモグロビン値の推移

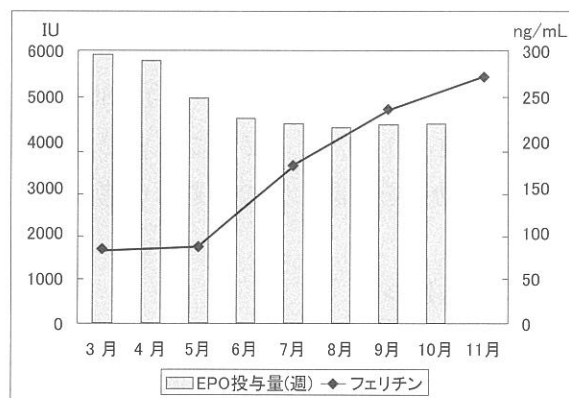


図2. 血清フェリチン値と EPO 投与量の推移

<考察>

鉄剤の積極的な投与により鉄過剰状態となる懸念がある。細胞内の鉄は通常フェリチンの内部に隔離貯蔵されている。しかし、過剰になると自由鉄となり、自由鉄が増えると活性酸素を産生する。活性酸素は生体分子を酸化変性して細胞傷害を起こし、さまざまな組織障害の原因となる¹⁾。

腎不全や炎症性疾患では高サイトカイン血症に伴い、網内系だけでなく、多くの細胞で鉄の「囲い込み」すなわち鉄放出障害がおこるため、早期から組織に鉄が蓄積し、活性酸素産生による細胞傷害が強くなると考えられている。

それでは鉄剤投与はどの程度までは安全なのか、ということが問題となるが、過剰投与に関す

るエビデンスは少ないのが現状である。

目標フェリチン値についてヨーロッパ、オーストラリアのガイドライン^{2,3)}では200~500ng/ml、アメリカの場合⁴⁾は200ng/ml以上で500ng/ml以上の安全性を示す根拠は乏しいとしている。TSATについてはヨーロッパ、オーストラリアでは30~40%、アメリカで20%以上となっている。一方日本のガイドライン⁵⁾では鉄欠乏状態の診断をフェリチン値100以下、TSAT20%以下とし、具体的な目標範囲は設定していないが、鉄過剰の可能性から、欧米のガイドラインは日本人に対して安易に推奨できないとしている。(表2)

今回の検討では目標Hb値を維持するのに必要なEPOの量は血清フェリチン値173.3ng/mlまではフェリチン上昇とともに減少したが、その後はわずかの差しかみられず、鉄剤投与の目標として、血清フェリチン値150~200ng/ml程度に維持するのが適当ではないかと推測された。今後さらにデータを集めて検討する必要がある。

また、鉄剤への反応は個人によって差があるため、個々の患者の特徴に応じた、より効率的な投与が可能であると思われる。特に、鉄剤投与に反応しない患者については無駄な投与を避け、別の原因を検討し対策をとる必要があると思われる。

発表年	ガイドライン	目標Hb(Ht)値	目標フェリチン値	目標TSAT
2004	日本JSDT	10-11g/dL (30-33%)	無設定 鉄欠乏:フェリチン<100ng/mL,TSAT<20% 鉄過剰に関する欧米のガイドラインは日本人に対し容易に推奨できない	
2004	欧州EBPG	>11g/dL (>33%)	200-500ng/mL	30-40%
2005	豪州CARI	≥11g/dL (≥33%)	200-500ng/mL	30-40%
2006	米国K/DOQI	≥11g/dL (≥33%)	>200 ng/mL >500の安全性を示す根拠は乏しい	>20%

表2. 透析患者における貧血治療の各国ガイドライン

参 考 文 献

- 1) 岡田 茂: 貧血を伴う慢性腎不全患者の鉄要求量と鉄毒性に関する考察、第13回腎とエリスロポエチン研究会 Proceedings.115-120、ライフサイエンス出版、東京、2005
- 2) European best practice guideline II working group: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure.
Nephrol. Dial. Transplant. 19(Suppl.2): S2-S47, 2004
- 3) Simon Roger: Haematological Targets, The CARI Guidelines, 2006
- 4) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: Am J Kidney Dis 47(Suppl): S11-145, 2006
- 5) 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、透析会誌37(9): 1737-1763, 2004.