
当院におけるクエン酸第二鉄水和物 (リオナ錠[®]) の使用経験

伊藤卓雄、近藤立雄、松田芳教、鈴木丈博、佐藤一成
平鹿総合病院 泌尿器科

Clinical trial of ferric citrate hydrate in hemodialysis patients

Takuo Ito, Tatsuo Kondo, Yoshinori Matsuda, Takehiro Suzuki, Kazunari Sato
Department of Urology, Hiraka General Hospital

<緒言>

2012年に日本透析医学会から発行された「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」¹⁾によると、血清カルシウム濃度や血清PTH濃度よりも優先させて血清リン濃度を管理目標値に維持することを推奨する、と明記されている。しかしながら、慢性血液透析患者の中には食事療法や従来リン吸着薬ではリン管理が不十分な例も少なからず経験される。2014年5月、新規リン吸着薬としてクエン酸第二鉄水和物が発売され、当院でも同年9月から処方可能となった。投与から1年以上が経過した今回、その有効性について検討した。

<対象と方法>

対象は平鹿総合病院で血液透析を施行中ですでに安定期にあり、2014年9月から12月の間に観察が開始された、リン吸着薬を服用していない患者またはリン吸着薬を服用中でも血清リン値が6.0 mg/dL以上の患者である。

対象患者に対して、既存のリン吸着薬を服用中の場合は併用または切り替えて、または新規投与として、クエン酸第二鉄水和物を経口投与した。切り替えの際は前投薬の休薬期間は設けなかった。投与開始量は750mg/日または1,500mg/日のいずれかとした。投与開始後はガイドライン¹⁾に従い、増量を要する際はクエン酸第二鉄水和物を増量し、減量が可能な際は既存のリン吸着薬を優先して減量した。用法用量は製剤の添付文書に従った。期間中の静注鉄剤またESA製剤は腎性貧血治療のガイドライン²⁾に従い投与量を調整した。

評価項目は血清リン値、血清補正カルシウム値、血清intact-PTH値、血清フェリチン値、鉄飽和度 (TSAT)、ヘモグロビン値とした。評価時点は投与開始前、投与3ヶ月後、6ヶ月後、9ヶ月後、12ヶ月後、とした。結果は平均値±標準偏差で表記した。

既存のリン吸着薬の使用量を一括評価する際、炭酸ランタンは1：2で炭酸カルシウム換算して使用量を算出した。同様にESA使用量を評価する際、エポエチンベータペゴルは1：200でエポエ

チン換算しIU/週で算出した。

統計解析は、投与開始前と投与12ヶ月後の比較において対応のあるt検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

<結果>

期間中に投与開始された16例のうち、12ヶ月以上の投与継続が可能だった12例を解析対象とした。平均年齢は 60.5 ± 12.9 歳で、性別は男性10例、女性2例、維持透析期間は平均 6.3 ± 4.1 年であった。慢性腎不全の原疾患は糖尿病性腎症6例、非糖尿病性疾患6例であった。クエン酸第二鉄水和物の投与開始量は750mg/日が8例、1,500mg/日が4例であった。投与開始前の既存リン吸着薬は、なし1例、炭酸カルシウム8例（平均投与量 $3,653$ mg/日）、炭酸ランタン5例（平均投与量 875 mg/日）、であった（炭酸カルシウムと炭酸ランタンの併用2例含む）。投与開始時の既存リン吸着薬併用は、なし5例、炭酸カルシウム6例（平均投与量 $3,500$ mg/日）、炭酸ランタン2例（平均投与量 $1,125$ mg/日）、であった（炭酸カルシウムと炭酸ランタンの併用1例含む）。

血清リン値は図1に示すとおり投与開始時から6ヶ月後までは持続的な減少を認め、その後は軽微な上昇に留まり、開始時の 8.0 ± 1.6 mg/dLから6ヶ月後には 5.7 ± 1.4 mg/dLとなり、12ヶ月後には 6.3 ± 1.4 mg/dLを維持し、有意に低下していた（ $p = 0.009$ ）。血清補正カルシウム値は図2に示すとおり投与開始時から6ヶ月後までは軽度の上昇を認め、その後は漸減となり、開始時の 9.3 ± 0.6 mg/dLから12ヶ月後には 9.6 ± 0.5 mg/dLと大きな変化がなかった。血清intact-PTH値は図3に示すとおり投与開始後の軽度上昇が一時的にみられたがその後減少に転じ、開始時の 177 ± 84 pg/mLから12ヶ月後には 155 ± 63 pg/mLとなっていたが、有意な変化ではなかった（ $p = 0.157$ ）。

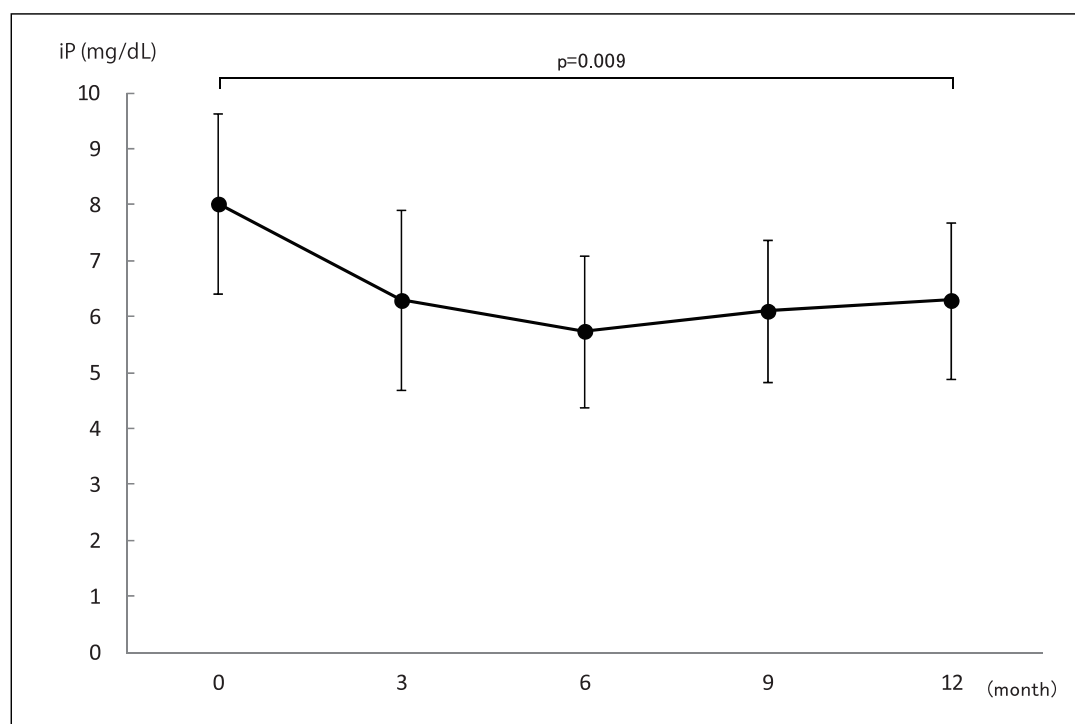


図1 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清リン値の推移（平均値±標準偏差）

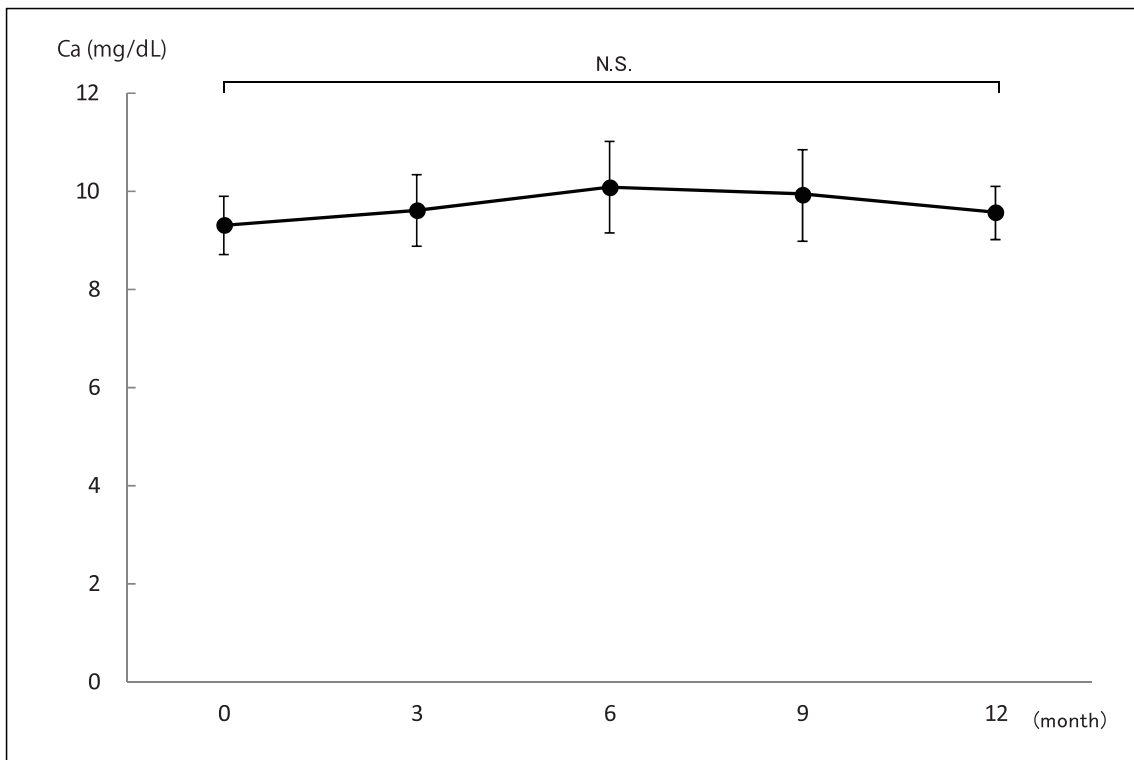


図2 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清補正カルシウム値の推移（平均値±標準偏差）

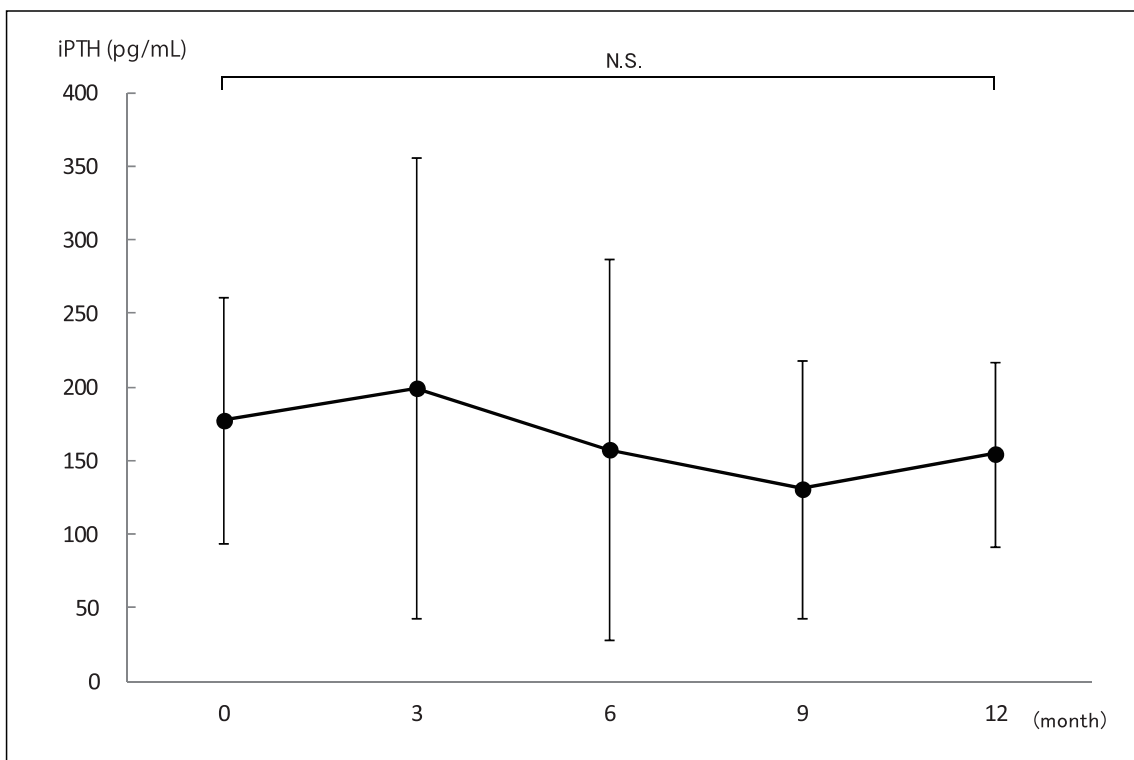


図3 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清intact-PTH値の推移（平均値±標準偏差）

二次性副甲状腺機能亢進症治療薬として、7例がアルファカルシドール服用、2例がマキサカルシトール静注、5例がシナカルセト服用（うち2例はアルファカルシドールと併用）しており、観察期間中もガイドライン¹⁾に従い投与量を変更した。その結果、アルファカルシドールは投与開始時の平均投与量 $0.32\mu\text{g}/\text{日}$ が投与12ヶ月後には平均投与量 $0.30\mu\text{g}/\text{日}$ に、マキサカルシトールは投与開始時の平均投与量 $15.0\mu\text{g}/\text{週}$ が投与12ヶ月後には平均投与量 $13.8\mu\text{g}/\text{週}$ に、シナカルセトは投与開始時の平均投与量 $25.0\text{mg}/\text{日}$ が投与12ヶ月後には平均投与量 $30.0\text{mg}/\text{日}$ に変更されていたが、いずれも有意差を認めなかった。

期間中のクエン酸第二鉄水和物は増量を要し、投与開始時の平均投与量 $1,000\text{mg}/\text{日}$ だったが、投与12ヶ月後には平均投与量 $1,833\text{mg}/\text{日}$ となっていた。対して既存のリン吸着薬は減量され、投与開始時の平均投与量 $3,250\text{mg}/\text{日}$ だったが、投与12ヶ月後には平均投与量 $1,250\text{mg}/\text{日}$ となっていた。

血清フェリチン値は図4に示すとおり持続的に上昇し、投与開始時の $104.5\pm 76.5\text{ng}/\text{mL}$ から12ヶ月後には $201.9\pm 128.6\text{ng}/\text{mL}$ となり、有意な上昇を認めた ($p=0.018$)。TSATも図5に示すとおり徐々の上昇を認め、投与開始時の $22.3\pm 12.3\%$ から12ヶ月後には $37.4\pm 19.8\%$ と有意な上昇であった ($p=0.028$)。ヘモグロビン値は図6に示すとおりはほぼ横ばいで推移し、投与開始時が $11.5\pm 1.4\text{g}/\text{dL}$ 、12ヶ月後が $11.8\pm 1.8\text{g}/\text{dL}$ であった。期間中のESA使用量は、投与開始時の平均 $4625\text{IU}/\text{週}$ から12ヶ月後には平均 $3479\text{IU}/\text{週}$ と減量が可能となっていたが、有意な変化ではなかった ($p=0.057$)。また静注鉄剤が投与開始時に3例で使用されていたが、6ヶ月後までに全例で中止されていた。

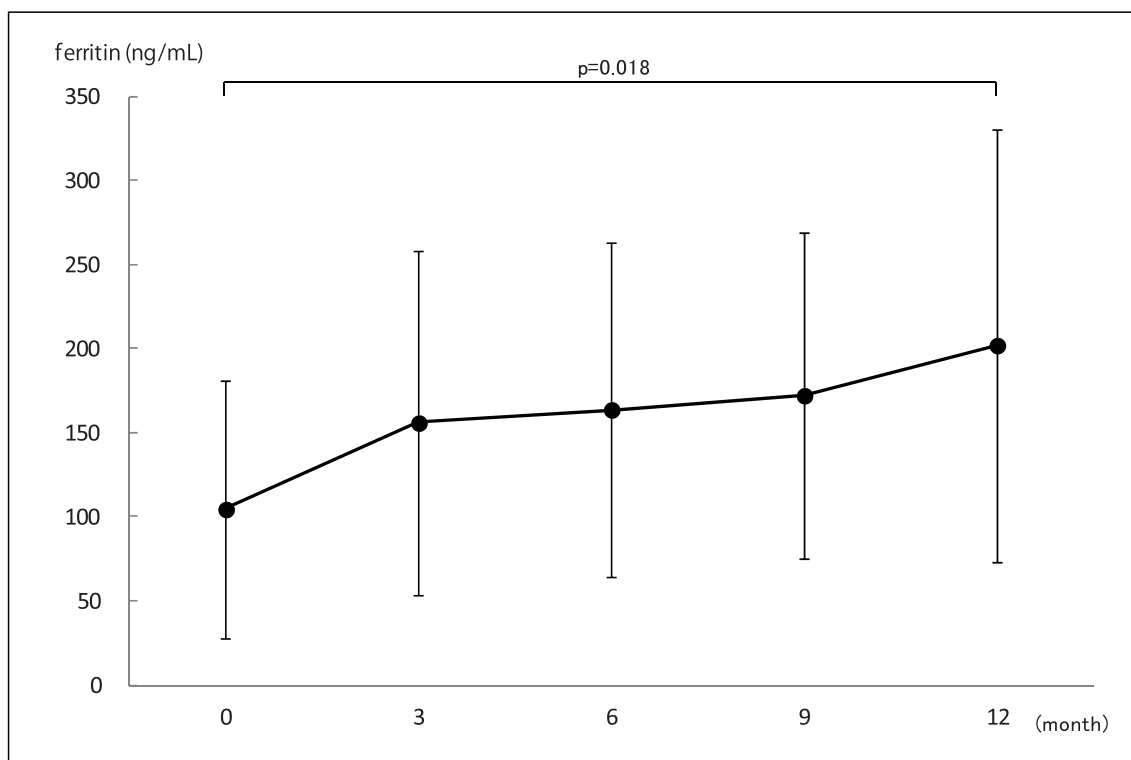


図4 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清フェリチン値の推移（平均値±標準偏差）

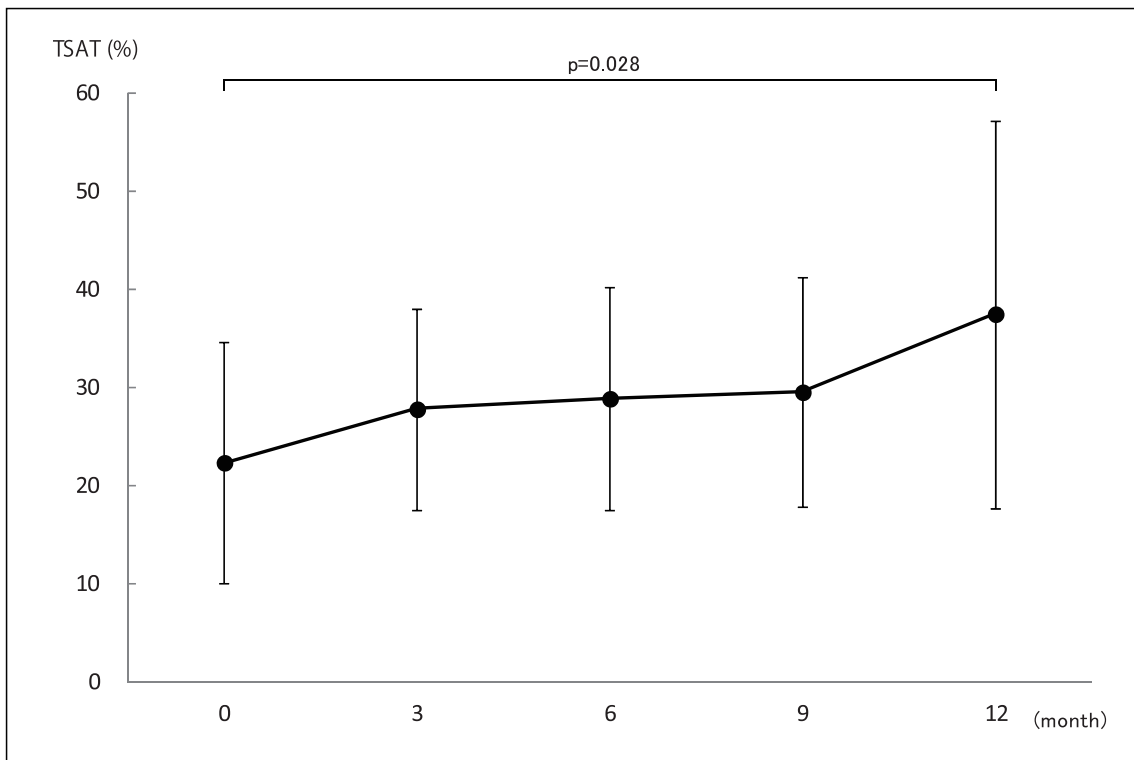


図5 クエン酸第二鉄水和物投与後のTSAT値の推移 (平均値±標準偏差)

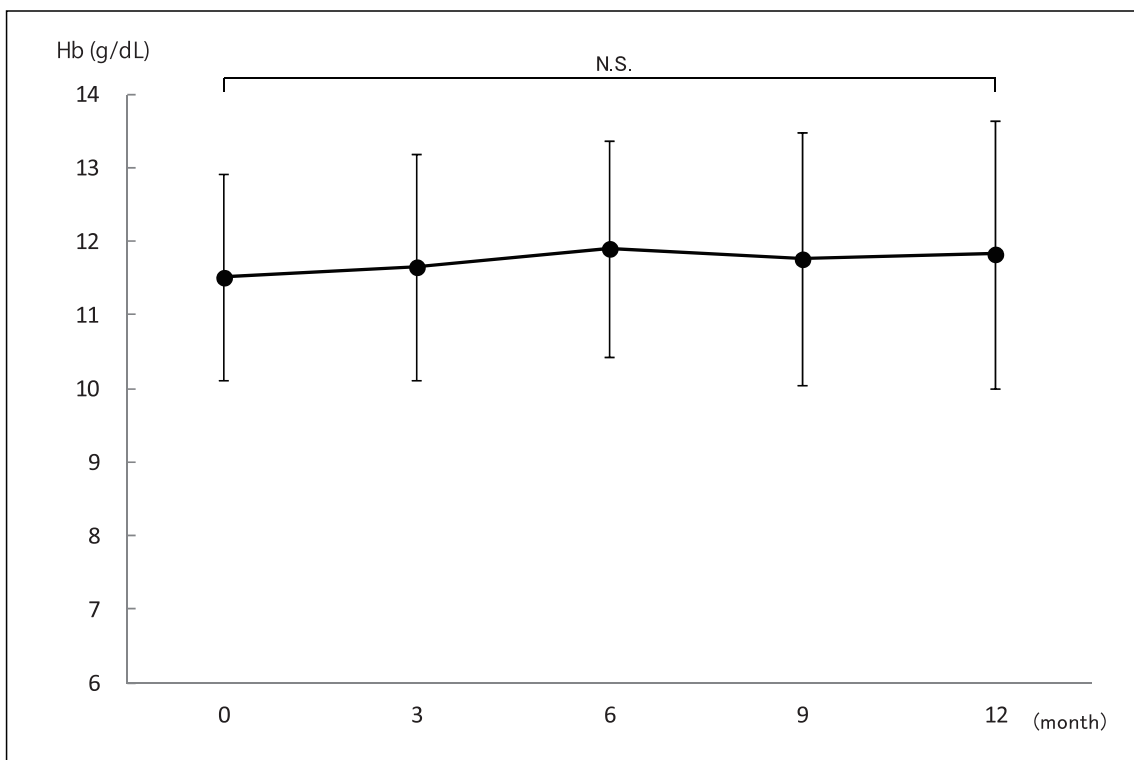


図6 クエン酸第二鉄水和物投与後のヘモグロビン値の推移 (平均値±標準偏差)

解析対象外となった4例は、食欲減退での投与中止が1例（観察期間3ヶ月）、血清フェリチン値の異常高値での投与中止が1例（観察期間6ヶ月）、他因死のため観察期間不十分が2例（観察期間6ヶ月と9ヶ月）、であった。

<考察>

クエン酸第二鉄水和物は、消化管内での食事由来のリン酸を鉄と結合させることにより、リンの消化管吸収を抑制する、新規のリン吸着薬である³⁾。本研究では1年以上の観察期間にて同薬の長期効果を検討した。血清リン値は投与開始から6ヶ月まで持続的な減少を認め、その後は軽微な上昇があったもののほぼ安定して維持されていた。対象例の多くが既存薬からの変更また既存薬との併用であり、既存薬では消化管症状等で十分な投与が難しかった例でも、クエン酸第二鉄水和物は継続投与可能で十分な効果が得られ血清リン値が改善されたと考えられた。これは、クエン酸第二鉄水和物が既存薬に比べ消化管症状が出現しにくかったため、服薬アドヒアランスが改善してもたらされた結果、と推察される。投与開始量は750mg/日または1,500mg/日と比較的少量であったが、多くの例では期間中に増量を要し、12ヶ月後には1,500mg/日から3,000mg/日で維持されていた。それでも製剤の最高用量6,000mg/日を要する例はなく、さらに併用の既存リン吸着薬は多くの例で減量または中止が可能となっており、クエン酸第二鉄水和物の単剤でも十分なリン管理が可能であることを示唆している。

血清補正カルシウム値はクエン酸第二鉄水和物投与中の12ヶ月間でほぼ変化がなく、カルシウム非含有リン吸着薬という特性が示された。血清intact-PTH値は12ヶ月間で軽度低下がみられ、血清リン値の改善に伴う変化と考えられるが、二次性副甲状腺機能亢進症治療薬の投与量変更も変化の一因と考えられる。

一般的にヒトにおいては第二鉄（3価鉄）は第一鉄（2価鉄）に比べ消化管から吸収されにくいとされているが、クエン酸第二鉄の投与により鉄関連検査値の上昇傾向があることが報告されている⁴⁾。他方、併用鉄剤の中止により有意な差を認めなかったとの報告もみられる⁵⁾。本研究では投与開始時と12ヶ月後では血清フェリチン値、TSATとも上昇を示している。期間中に併用鉄剤は全例で中止しているが、観察期間後半でもなお上昇傾向の様相であり、注意深い観察の継続を要すると思われる。貧血に対する効果に関しては、期間中のヘモグロビン値がほぼ横ばいで安定した状態を維持しながらESA投与量は減量が可能となっており、腎性貧血に対するクエン酸第二鉄水和物の有効性が認められた。

本研究の課題として、症例数が少ないこと、症例により既存のリン吸着薬の併用・中止が一律でないこと、が挙げられる。製剤の発売から限られた期間での研究であったため、今後の症例数の増加によりさらなる検討が望まれる。

<結語>

クエン酸第二鉄水和物によるリン管理は長期的にも有効であることが示唆された。また貧血改善にも有効であったが、鉄関連検査値の上昇傾向は経過観察の継続を要すると考えられた。

<文献>

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 鳥居薬品株式会社：リオナ錠® 250mg医薬品インタビューフォーム改訂第5版、2015.
- 4) Yokoyama K, Akiba T, Fukunaga M, 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.
- 5) 古野孝明、宮家 郁、笹木史絵、他：血液透析患者の腎性貧血に対するクエン酸第二鉄水和物の有効性の検討、透析会誌 48：577-584、2015.