

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Oral Versus Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis -Effect on Fibroblast Growth Factor-23 Metabolism

(血液透析患者の鉄欠乏性貧血への鉄投与による経口投与と経静脈投与の比較-線維芽細胞増殖因子 23 (FGF-23) への影響)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻

器官・代謝制御 系

腎臓病 学

(指導教授 中西 健)

氏 名 深尾 亘

線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)は骨で産生され、高リン血症によって上昇するリン利尿因子であり慢性腎臓病(CKD)で上昇している。FGF23はCKDの進展および心血管イベント、死亡のリスクと強く関連している。また鉄との関係も報告されており鉄欠乏でFGF23産生が増加する。今回、鉄欠乏を伴う透析患者への鉄投与において、内服及び静注の鉄剤のFGF23への影響を比較検討した。

維持透析患者のうち、鉄欠乏を認める(血清フェリチン 50 ng/ml 未満) 61名を対象とした。無作為に内服群(クエン酸第一鉄 50 mg/日) 29名および静注群(含糖酸化鉄 40 mg/週) 32名に分け、10週間投与した。

両群の鉄剤投与による活性を有する全長型 FGF23 (I-FGF23) と全長型および切断型 FGF23 (C-FGF23) の変化を測定し比較した。また同時に貧血および鉄代謝に関連する因子、炎症関連因子についても検討した。

両群で鉄代謝に関連する因子(血清フェリチンおよびトランスフェリン飽和率)は著明に増加した。I-FGF23は静注群で著明に増加したが、内服群では変化はなかった。C-FGF23は両群で有意に減少した。内服鉄剤において鉄補充により FGF23 合成が減少したと考えられた。静注鉄剤は I-FGF23 の切断による C-FGF23 への変換を妨げることにより I-FGF23 血中濃度を上げる可能性があり、これは過去にも報告されている。

炎症関連因子への鉄剤の影響は内服、静注共に血清インターロイキン 6 と腫瘍壊死因子 α を同様に増加させた。鉄欠乏患者での鉄投与により炎症関連因子の増加する報告は少なく更なる調査が必要である。

多変量解析では I-FGF23 の正の予測因子としてリン(P)のみが選ばれた。骨での FGF23 合成は P 増加に伴い上昇することが確認できた。ヘモグロビンは C-FGF23 の負の予測因子として選ばれた。FGF23 は赤芽球産生の急速な減少をもたらすことが過去の動物モデルで報告されている。また 1, 25-ジヒドロキシビタミン D_3 は C-FGF23 の負の予測因子として選ばれたが、腎臓の 25-ヒドロキシビタミン D_3 -1 α ヒドロキシラーゼは FGF23 の活性を抑制することが知られている。

多変量解析では鉄関連因子と FGF23 の有意な関係を示さなかったが、今回鉄剤投与により C-FGF23 が減少したことから FGF23 合成の減少が示唆された。動物を用いた研究では炎症や鉄欠乏は FGF23 の代謝に影響することが報告されているが、鉄と FGF23 の代謝の関係、鉄剤の投与による FGF23 合成の減少や心血管イベントや死亡リスクの改善についてはさらに調査が必要である。

鉄欠乏の透析患者での鉄剤の投与は投与方法により異なり、内服では I-FGF23 は上昇しないが、静注鉄では上昇する。鉄欠乏の透析患者での経口的鉄投与は I-FGF23 を上昇させずに貧血を改善させる。