

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Saccharated ferric oxide attenuates haematopoietic response induced by epoetin beta pegol in patients undergoing haemodialysis

(含糖酸化鉄は血液透析患者においてエポエチンベータペゴルによって誘導される造血反応を減弱する)

循環器・腎透析内科学 (倉賀野 隆裕)

氏 名 岩崎 隆英

【目的】 エリスロポエチンの産生障害や過剰に誘導されたヘプシジンに由来した鉄調節障害によって多くの血液透析(HD)患者は貧血に至っている。近年、基礎・臨床研究によりリン調節因子である線維芽細胞成長因子 23 (FGF23) が慢性腎臓病患者の造血に関与している可能性が示唆されている。FGF23 は骨細胞で全長型の intact-FGF23(iFGF23)が産生・分解され、c-terminal FGF23(cFGF23)が産生される。基礎研究では iFGF23 は造血を抑制し、cFGF23 はその作用を打ち消す可能性が指摘されている。本研究では、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) や鉄剤投与時における FGF23 と鉄調節因子であるヘプシジン・エリスロフェロン (ERFE) や炎症性サイトカインの挙動を明らかにする事により、造血・鉄代謝の詳細なメカニズムを明らかにしたい。

【方法】 貧血を伴う 9 名の HD 患者 (Hb 値: 10.4 ± 0.6 g/dL、TSAT: 38.4 ± 11.9 %、フェリチン: 98.9 ± 34.5 ng/mL) を対象に、4 週間エポエチンベータペゴル (CERA) を単独投与 (平均投与量: $119 \pm 39 \mu$ g) し、次の 4 週間は同量の CERA に含糖酸化鉄 (SFO) 40mg を加えて投与し、ERFE・iFGF23・cFGF23・炎症マーカー(hsCRP, IL-6)などの造血関連因子の変化を両群間で比較検討した。CEAR は日本透析医学会の腎性貧血ガイドラインに基づいて調整し投与した。

【結果】 CERA 単独投与時には網状赤血球 (Ret)、ヘモグロビン (Hb) の増加に伴い ERFE 濃度の上昇と、ヘプシジンの低下を認めた。CERA と SFO の同時投与時には、CERA 単独投与時と比較して Ret、Hb、ERFE の上昇は抑制されていた。iFGF23 濃度は、CERA 単独投与時や CERA と SFO の同時投与時のいずれでも有意な変化を認めなかった。一方で cFGF23 濃度は、CERA 単独投与時と比較して CERA と SFO 投与時で有意な低下を認めた ($P < 0.001$)。また高感度 CRP は、CERA と SFO 同時投与時の方が CERA 単独投与時よりも有意な上昇を示した ($P < 0.001$)。

【結論】 鉄が比較的充足した状態で、Hb 値が管理されている HD 患者に対して ESA と鉄を補充すると造血効果はかえって減弱し、ヘプシジン、i/cFGF23 比、hsCRP が上昇していた。この結果から鉄が比較的充足している HD 患者への鉄補充は、ヘプシジンの過剰な誘導、iFGF23 から cFGF23 への分解阻害、炎症等を介して ESA の造血効果を減弱させる可能性が示唆された。