

原 著 血液透析導入期の transferrin saturation と 虚血性心疾患発症との関連

昭和大学医学部内科学講座（腎臓内科学部門）

稲葉 大朗* 井 芹 健 森川 友喜
林 純 一 柴田 孝則

抄録：透析患者の鉄補充療法の判断基準の一つである血清 transferrin saturation (TSAT) は、鉄代謝のみならず心血管疾患死亡率との関連も報告されている。しかし、わが国の血液透析 (hemodialysis : HD) 導入期の TSAT とその後の虚血性心疾患 (ischemic heart disease : IHD) 発症との関連については、これまで十分に検討されていない。今回、2012 年から 2016 年に当院で新規に HD を導入した 269 例のうち、除外基準に基づいて 167 例を除外し、最終的に 102 例（男性 70 例、平均年齢 66.5 歳、観察期間 中央値 802.5 日）を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。HD 導入期の TSAT を鉄欠乏の指標である 20.0% を境に、TSAT 20.0% 以上を高値群 (n=68)、TSAT 20.0% 未満を低値群 (n=34) に分類し、HD 導入後の外来維持 HD 経過中における新規 IHD 発症の有無について診療録をもとに検討した。HD 導入期の TSAT と同時期の各因子との相関を評価したところ、TSAT は血清クレアチニン値、フェリチン値と有意な正の相関、白血球数、血小板数、血清総蛋白、CRP 値と有意な負の相関を認めた。TSAT との関連が報告されている各種因子についての重回帰分析では、血小板数 (β coefficient = -0.173, $p=0.016$) で有意な負の相関、フェリチン値 (β coefficient = 0.408, $p<0.001$)、で有意な正の相関を認めた。TSAT 低値群ではフェリチン値は有意に低値であったが、ベースライン時における患者背景においては両群間で有意差を認めなかった。観察期間中に新規 IHD は 16 例発症し、TSAT 低値群では 34 例中 9 例 (26.5%)、TSAT 高値群では 68 例中 7 例 (10.3%) と TSAT 低値群で有意に多く発症していた ($p<0.05$)。Kaplan-Meier 法による解析においても観察期間中に IHD は TSAT 低値群で有意に多く発症していることが示された (Log Rank, $p<0.05$)。多変量解析による Cox 比例ハザードモデルでは、ハザード比は TSAT 低値群で 3.131 ($P<0.05$) であった。HD 導入期の TSAT 低値は、IHD 新規発症の独立したリスク因子であることが示唆された。

キーワード：血液透析、トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT)、腎性貧血、虚血性心疾患

緒 言

血液透析 (hemodialysis : HD) を施行している患者においては、虚血性心疾患 (ischemic heart disease : IHD) などの心疾患は予後を左右する重要な因子である^{1,2)}。また、透析患者では一般集団に比較して心血管疾患での死亡率が 10 倍から 20 倍高いと報告されている³⁾。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) では腎機能低下の進行とともに、腎性貧血、慢性腎臓病-骨・ミネラル代謝異常症 (CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD)、電解質異

常、代謝性アシドーシスなどのさまざまな合併症が惹起される⁴⁾。その中で腎性貧血は最も代表的な合併症であり、鉄補充や erythropoiesis-stimulating agent (ESA) によって治療されるが、それら治療法の選択の基準として鉄代謝を把握するために血清 transferrin saturation (TSAT) [TSAT = (血清鉄 / 総鉄結合能) \times 100 (%)] と血清フェリチン値が用いられる⁵⁾。鉄と結合しているトランスフェリンの割合である TSAT と貯蔵鉄の指標である血清フェリチン値を用い、鉄欠乏と判断されれば鉄剤投与を、充足していれば ESA 使用が検討される。

*責任著者

TSAT は鉄代謝を反映するのみでなく、一般集団では脳血管障害発症や冠動脈疾患発症との関連も報告されている^{6,7)}。アメリカ合衆国の 15,823 名の国民健康栄養調査では、TSAT が 17.5% 未満または 31.3% 以上であると心血管疾患死亡率が高いと報告された⁸⁾。透析患者でも同様に、透析導入期の TSAT が 20% 未満または 40% 以上では心血管疾患での死亡、入院との関連が報告されている⁹⁾。しかし、わが国の HD 導入期の TSAT とその後の IHD 発症との関連は明らかにされていない。今回、HD 導入期の TSAT とその後の IHD 発症との関連について検討する目的で後ろ向きコホート研究を行った。

研究方法

2012 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までに当院腎臓内科で入院のちに HD を導入し、退院後に各医療機関で外来維持 HD を継続された患者 269 名の診療録を用い後方視的に検討した (Fig. 1)。除外基準は、HD 導入時に TSAT を測定していない患者 (36 例)、活動性出血性病変を有する患者 (26 例)、死亡退院した患者 (15 例)、重篤な感染症を合併している患者 (12 例)、担癌患者 (7 例)、腹膜透析からの移行例 (4 例)、急性心筋梗塞が疑われた患者 (1 例)、そのほかに、当院と緊密な病診連携のとられている医療機関以外で維持 HD が行われている患者 (66 例) とした。除外基準により 167

例の患者を除外し、最終的に 102 例を対象とした。

HD 導入時の患者背景として、年齢、性別、原疾患、併存疾患、ESA 等の投与薬剤と使用量について調査した。また、HD 導入時の臨床検査データとして、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン値 (Hb)、血小板数 (plt)、補正カルシウム (corrected calcium : cCa)、無機リン (phosphorus : P)、副甲状腺ホルモン (intact-parathyroid hormone : intact-PTH)、血清総蛋白 (TP)、血清アルブミン (Alb)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、尿酸 (UA)、血清鉄 (Fe)、フェリチン (Ferritin)、血清総鉄結合能 (total iron binding capacity : TIBC)、血清トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、C 反応性蛋白 (CRP)、等の情報を収集した。臨床検査データは、HD 導入直前の値を、ESA 使用量については、HD 導入直前の一回投与量を用いた。

診療録に IHD の診断で入院治療を行った記録があるものを新規 IHD 発症とし、主要評価項目とした。観察期間は、HD 導入日から退院後に外来維持 HD 施行医療機関に移って以降で診療録に新規 IHD 発症による精査・治療入院の記録がある時点、その他の原因で死亡した時点、転居などによる転医でその後の経過が追跡困難となった時点のいずれかまで

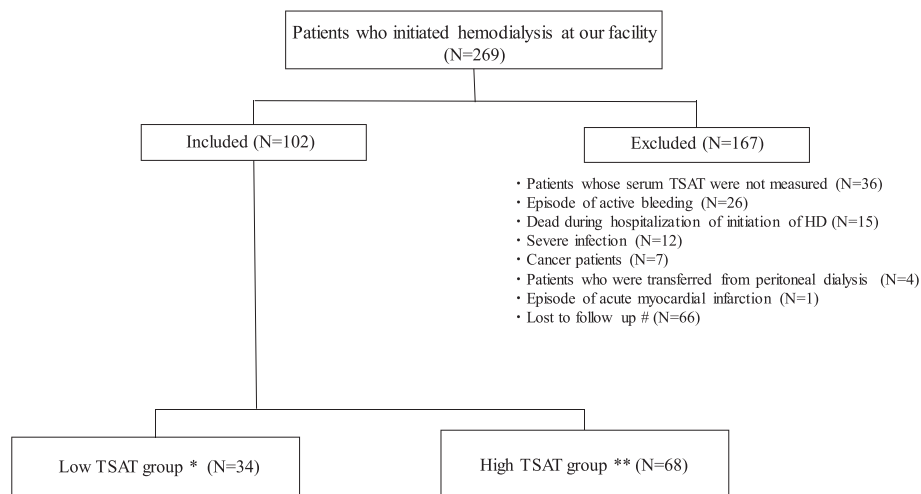


Fig. 1 Flow diagram of the study

The patients were divided into two groups, i.e., low TSAT group and high TSAT group based on the level of TSAT that was determined at initiation of hemodialysis.

TSAT: transferrin saturation, *Low TSAT group: TSAT < 20%, **High TSAT group: TSAT ≥ 20%

#patients who were received maintenance hemodialysis in medical facilities without hospital and clinic cooperation

とした。前述のいずれにも該当しない患者は2017年3月31日までの観察期間とした。当院の診療録に加えて、退院後に外来維持HDが施行されている対象患者のかかりつけ医療機関の診療録を用いてHD導入から2017年3月31日までの生存、ロスト（転居、転医による転院など）、IHDの新規発症に関して後ろ向きに調査し、IHD発症とTSATやその他の因子との関連を検討した。TSATの評価は、2015年度版日本透析医学会CKD患者における腎性貧血治療のガイドラインより20%をカットオフ値とし、20%未満をTSAT低値群、20%以上をTSAT高値群として2群間でのIHD発症に関して比較検討した。

本研究は、昭和大学医学部「人を対象とする研究等に関する倫理委員会」（承認番号：2435）の承認を受けている。なお各対象かかりつけ医療機関からは昭和大学医学部「人を対象とする研究等に関する倫理委員会」に対し本臨床研究への参加を申請、承認を受けている（承認番号：2733-2742）。

統計解析

連続変数に関しては平均±標準偏差または中央値（第1四分位数-第3四分位数）で、名義変数に関してはパーセンテージで表記した。連続変数の正規性はShapiro-Wilk検定で評価し、両群間の比較には、正規分布に従う変数はStudent's t検定を用い、従わない変数についてはWilcoxon順位和検定を行った。名義変数の比較はPearson's カイ二乗検定を用いて評価した。TSATと各因子の相関については単変量についてはSpearmanの順位相関係数を求め、多変量については重回帰分析を行った。新規IHD発症については、Kaplan-Meier法とLog rank検定を用いて比較した。また、IHD発症と各因子の関連についてはCox比例ハザードモデルを用いて単変量、多変量解析を行った。すべての統計解析で両側検定を行い、P値0.05未満を有意とした。統計ソフトはJMP® 13（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を使用した。

Table 1 Patient characteristics at baseline

	Total (N = 102)	Low TSAT group* (N = 34)	High TSAT group** (N = 68)	P-value †
Age (years)	66.5 ± 12.8#	66.9 ± 11.7	66.3 ± 13.3	0.912
Sex (male), n (%)	70 (68.6)	19 (55.9)	51 (75.0)	0.070
Primary causes of ESRD				
DMN, n (%)	46 (45.1)	15 (44.1)	31 (45.6)	1.000
BNS, n (%)	27 (26.5)	10 (29.4)	17 (25.0)	0.641
CGN, n (%)	6 (5.9)	3 (8.8)	3 (4.4)	0.398
AAV, n (%)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (4.4)	0.549
Unknown, n (%)	13 (12.7)	4 (11.8)	9 (13.2)	1.000
Others, n (%)	7 (6.9)	2 (5.9)	5 (7.4)	1.000
Comorbidities				
Diabetes mellitus, n (%)	55 (53.9)	19 (55.9)	36 (52.9)	0.835
Hypertension, n (%)	87 (85.3)	31 (91.2)	56 (82.4)	0.374
Old myocardial infarction, n (%)	22 (21.6)	6 (17.7)	16 (23.5)	0.613
Iron agent, n (%)	7/73 (9.6)	4/25 (16.0)	3/48 (6.3)	0.222
Use of ESA, n (%)	45/77 (58.4)	15/26 (57.7)	30/51 (58.8)	1.000
Dose of ESA (μg/month)	60 (40-120)##	80 (60-120)	60 (40-135)	0.801

Date are presented as mean ± SD# or median (range from 25th to 75th percentile)##.

Low TSAT group*, TSAT < 20%, High TSAT group**, TSAT ≥ 20%

TSAT: transferrin saturation, ESRD: end-stage renal disease, DMN: diabetic nephropathy, BNS: benign nephrosclerosis, CGN: chronic glomerulonephritis, AAV: ANCA-associated vasculitis, ESA: erythropoiesis stimulating agent

† P-value: low TSAT group vs. High TSAT group

結 果

1. ベースライン時における患者背景と臨床検査データ

対象患者全体の観察期間の中央値は 802.5 (425.3-1448.8) 日であった。Table 1 に HD 導入時の患者背景を、Table 2 に同時期の臨床検査データを示した。対象患者の平均年齢は、 66.5 ± 12.8 歳、男性はそのうち 70 例 (68.6%) であった。原疾患は糖尿病性腎症が最も多く 46 例 (45.1%)、次いで腎硬化症が 27 例 (25.6%) であった。TSAT 低値群 (N=34)、高値群 (N=68) の両群間の比較では、年齢、性別、観察期間、原疾患、合併症において有意差は認めなかった。HD 導入直前の鉄剤使用は診療録で使用する有無が確認できたものは全体で 73 例、そのうちの 7 例に投与されていた。HD 導入前の ESA 使用の有無は診療録で調査できたものが全体で 77 例、そのうちの 45 例に投与されており、ESA 使用量の中

央値は $60.0 \mu\text{g}/\text{月}$ であった。いずれも TSAT 低値群、高値群間に有意差は認めなかった。平均 Hb 値は $9.03 \pm 1.22 \text{ g/dl}$ で、TSAT 低値群、高値群ではそれぞれ 8.93 g/dl 、 9.08 g/dl と両群間に有意差はなかった。血清鉄、TSAT、フェリチンは、全体の平均では、血清鉄 $61.5 \pm 29.5 \mu\text{g/dl}$ 、TSAT $27.7 \pm 14.1\%$ 、フェリチン $132.0 (74.0-314.0) \text{ ng/ml}$ であった。血清鉄は TSAT 低値群、高値群の比較では、それぞれ $35.5 \mu\text{g/dl}$ 、 $74.5 \mu\text{g/dl}$ と TSAT 高値群で有意に高値であり、TSAT は TSAT 低値群、高値群でそれぞれ $14.3 \pm 4.0\%$ 、 $34.3 \pm 12.5\%$ であり、フェリチンは 81.5 ng/ml 、 219.0 ng/ml と TSAT 高値群で有意に高値であった。

MBD 関連マーカーの cCa 値、P 値、i-PTH 値は、それぞれ全体の平均は $8.61 \pm 0.93 \text{ mg/dl}$ 、 $6.23 \pm 1.70 \text{ mg/dl}$ 、 $265.8 \pm 148.9 \text{ pg/dl}$ で、TSAT 低値群、高値群の比較では両群間に差は認めなかった。CRP 値は $0.29 (0.06-1.00) \text{ mg/dl}$ 、白血球数は $6459.8 \pm$

Table 2 Laboratory data of the patients at baseline

	Total (N = 102)	Low TSAT group* (N = 34)	High TSAT group** (N = 68)	P-value ¶
White blood cell (/μl)	6459.8 ± 2004.2#	6455.9 ± 1694.8	6461.8 ± 2154.2	0.796
Hemoglobin (g/dl)	9.03 ± 1.22#	8.93 ± 1.16	9.08 ± 1.25	0.276
Platelet (10 ⁴ /μl)	20.16 ± 6.29#	21.70 ± 6.20	19.39 ± 6.23	0.037
Total protein (mg/dl)	6.13 ± 0.70#	6.28 ± 0.50	6.05 ± 0.77	0.146
Albumin (g/dl)	3.12 ± 0.55#	3.12 ± 0.41	3.11 ± 0.61	0.672
BUN (mg/dl)	91.1 ± 26.5#	85.5 ± 27.4	93.9 ± 25.9	0.037
Cr (mg/dl)	8.98 ± 3.62#	8.60 ± 2.59	9.17 ± 4.04	0.840
corrected-Calcium (mg/dl)	8.61 ± 0.93#	8.70 ± 0.62	8.56 ± 1.06	0.450
Phosphorus (mg/dl)	6.23 ± 1.70#	6.17 ± 1.46	6.26 ± 1.81	0.873
Uric acid (mg/dl)	7.93 ± 2.02#	7.84 ± 1.87	7.98 ± 2.10	0.823
i-PTH (pg/ml)	265.8 ± 148.9#	280.3 ± 134.2	258.4 ± 156.4	0.292
Triglyceride (mg/dl)	126.0 ± 73.0#	116.8 ± 47.3	130.3 ± 82.3	0.629
HDL-C (mg/dl)	47.5 ± 17.9#	52.3 ± 20.3	45.2 ± 16.3	0.205
LDL-C (mg/dl)	92.1 ± 32.0#	89.8 ± 26.0	93.2 ± 34.6	0.474
CRP (mg/dl)	0.29 (0.06-1.00)##	0.31 (0.07-1.09)	0.27 (0.06-1.00)	0.546
BNP (pg/ml)	338.4 (116.0-652.5)##	408.1 (124.7-700.5)	323.3 (106.0-593.0)	0.566
Ferritin (ng/ml)	132.0 (74.0-314.0)##	81.5 (33.0-145.3)	219.0 (99.0-359.0)	0.042
Fe (μg/dl)	61.5 ± 29.5#	35.5 ± 9.6	74.5 ± 27.5	<0.001
TIBC (μg/dl)	231.8 ± 51.4#	254.1 ± 50.1	220.6 ± 48.6	0.003
TSAT (%)	27.7 ± 14.1#	14.3 ± 4.0	34.3 ± 12.5	<0.001

Date are presented as mean ± SD# or median (range from 25th to 75th percentile)##.

Low TSAT group*, TSAT < 20%, High TSAT group** TSAT ≥ 20%

TSAT: transferrin saturation, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, i-PTH: intact-parathyroid hormone,

HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, CRP: C-reactive protein,

BNP: brain natriuretic peptide, TIBC: total iron binding capacity

¶ P-value: Low TSAT group vs. High TSAT group

2004.2/mm³で、炎症に関連のある項目においても TSAT 低値群、高値群の両群間に有意差を認めなかった。その他、TP、Alb、Cr、TG、HDL-C、LDL-C、BNP においては TSAT 低値群、高値群間に有意差は認めなかったが、TSAT 低値群で BUN が有意に低く、Plt は TSAT 低値群で有意に多かった。

2. TSAT と各種因子との関連

TSAT と各種因子の関連を調べるため、Spearman の順位相関係数を求めた (Table 3)。HD 導入時年齢、性別、糖尿病の既往、陳旧性心筋梗塞の既往はいずれも有意な相関を認めなかった。臨床検査データでは、白血球数 (n=102, rho=−0.160, p=0.012)、Plt (n=102, rho=−2.252, p<0.001) と負の相関を認めたが、Hb 値については相関を認めなかった。その他の項目では、TP (n=102, rho=−0.128, p=0.045)、CRP (n=102, rho=−0.241, p<0.001)、BNP (n=102, rho=−0.244, p=0.001) と負の相

関を認めた。また、Cr (n=102, rho=0.149, p=0.002)、フェリチン (n=102, rho=0.416, p<0.001) と正の相関を認めた。

標準最小二乗法を用いた重回帰分析では、Plt (β coefficient=−0.173, p=0.016)、フェリチン (β coefficient=0.408, p<0.001) で有意差を認めた。HD 導入時年齢 (β coefficient=−0.102, p=0.140)、Alb (β coefficient=0.028, p=0.698)、CRP (β coefficient=−0.137, p=0.057)、BNP (β coefficient=−0.055, p=0.430) は有意差を認めなかった (Table 4)。

3. IHD の新規発症

IHD の新規発症については、TSAT 低値群では高値群と比較し有意に多く発症を認めた (26.5% vs. 10.3%, p<0.05) (Fig. 2) 新規 IHD 発症に対する Kaplan-Meier 法において、TSAT 低値群は高値群と比較し有意に IHD 発症率が高かった (Log

Table 3 Univariate Spearman's Rho correlations of TSAT with other variables

Variables	TSAT Rho correlations	P-value
Age (years)	−0.085	0.182
Sex (male), n (%)	0.043	0.505
Comorbidities		
Diabetes mellitus, n (%)	−0.014	0.824
Old myocardial infarction, n (%)	−0.089	0.164
White blood cell (/μl)	−0.160	0.012
Hemoglobin (g/dl)	0.029	0.648
Platelet (10 ⁴ /μl)	−0.225	< 0.001
Total protein (mg/dl)	−0.128	0.045
Albumin (g/dl)	0.08	0.209
BUN (mg/dl)	0.116	0.070
Cr (mg/dl)	0.149	0.002
corrected-Calcium (mg/dl)	−0.110	0.085
Phosphorus (mg/dl)	0.025	0.696
Uric acid (mg/dl)	0.018	0.784
i-PTH (pg/ml)	0.077	0.266
Triglyceride (mg/dl)	0.062	0.381
HDL-C (mg/dl)	−0.076	0.286
LDL-C (mg/dl)	0.090	0.194
CRP (mg/dl)	−0.241	< 0.001
BNP (pg/ml)	−0.244	0.001
Ferritin (ng/ml)	0.416	< 0.001

Rho correlations were computed using the Spearman's rank correlation coefficient. TSAT: transferrin saturation, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, i-PTH: intact-parathyroid hormone, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, CRP: C-reactive protein, BNP: brain natriuretic peptide

Table 4 Multiple linear regression analysis of predictors of TSAT

Variables	β coefficient	p-value
Age (years)	-0.102	0.140
Sex (male), n (%)	-0.033	0.634
Platelet ($10^4/\mu\text{l}$)	-0.173	0.016
Albumin (g/dl)	0.028	0.698
CRP (mg/dl)	-0.137	0.057
BNP (pg/ml)	-0.055	0.430
Ferritin (ng/ml)	0.408	< 0.001

β coefficient were computed using the least squares analysis.
TSAT: transferrin saturation, CRP: C-reactive protein,
BNP: brain natriuretic peptide

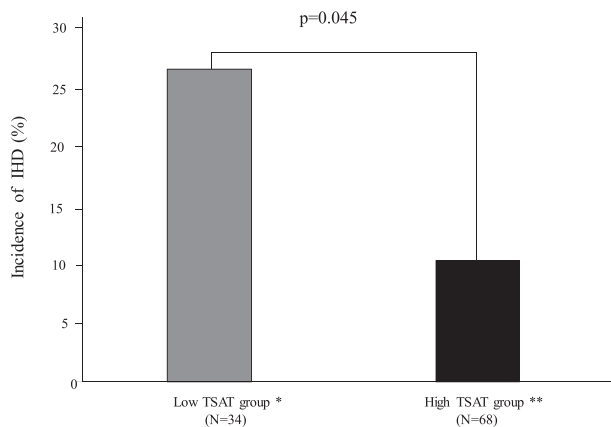


Fig. 2 Incidence of ischemic heart disease in maintenance hemodialysis patients

IHD: ischemic heart disease, *Low TSAT group: TSAT < 20%, **High TSAT group: TSAT \geq 20%

Rank test : $p < 0.05$) (Fig. 3).

4. IHD の新規発症におけるリスク因子

TSAT 低値群において IHD の新規発症を有意に多く認めたため, Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い, IHD の新規発症と各因子 (年齢, 性別, 併存疾患, 各種臨床検査データなど) との関連を検討した結果, TSAT 低値 (HR 2.716, 95% CI 1.012-7.600, $p < 0.05$), 陳旧性心筋梗塞の既往 (HR 4.566, 95% CI 1.670-12.500, $p < 0.05$) が, 新規 IHD 発症と有意に関連した (Table 5). 次いで, IHD の新規発症との関連が報告されている因子である HD 導入時年齢, 性別, 糖尿病, 陳旧性心筋梗塞の既往, CRP, Alb と TSAT 低値の 7 項目で多変量解析を行った. 多変量解析の結果においても TSAT 低値と陳旧性心筋梗塞の既往はそれぞれハ

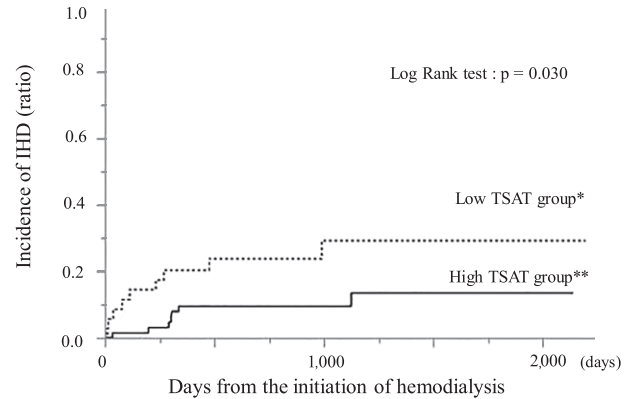


Fig. 3 Kaplan-Meier curves for occurrence of ischemic heart disease in maintenance hemodialysis patients
IHD: ischemic heart disease, *Low TSAT group: TSAT < 20%, **High TSAT group: TSAT \geq 20%

ザード比 3.131 (95% CI 1.350-7.520, $p = 0.0080$), 4.777 (95% CI 1.838-12.780, $p = 0.0015$) と新規 IHD 発症と有意に関連した (Table 5).

考 察

鉄代謝の指標として用いられる TSAT は, 一般集団や透析患者において, 脳血管障害の発症や心血管死亡との関連が報告されている^{6,9)}. これら報告は海外の研究が主体であったが, 本研究により, 鉄補充療法の介入基準が海外と違うわが国においても HD 導入期 TSAT は IHD の新規発症と関連することが明らかとなった. また, HD 導入期 TSAT は Plt と有意な負の, フェリチンとは有意な正の相関を認めた.

本研究の TSAT 低値群では, 高値群と比較しフェリチン値が低く, 重回帰分析でも TSAT とフェリチンの強い正の相関を認めた. さらに CRP とは有意な関連を認めなかったことから, 慢性炎症などによる鉄利用障害よりも鉄欠乏による TSAT 低値が考えられた. 鉄欠乏の原因として, 担癌患者や活動性出血性病変を有する患者は予め除外していることから, 鉄の喪失よりも鉄補充の不足が考えられる. ただし, Koo らの報告では CRP ではなく hsCRP を測定し, TSAT との負の相関を認めていたことから hsCRP などの異なる炎症マーカーでは有意な関連を認める可能性がある⁹⁾. 炎症下においては血中インターロイキン-6 などのサイトカイン上昇によって肝臓でのヘプシジン産生が促進することによ

Table 5 Cox regression analysis of variables for ischemic heart disease

Variables	Unadjusted				Adjusted			
	Hazard ratio (HR)	95% CI for HR		P-value	Hazard ratio (HR)	95% CI for HR		P-value
Low TSAT group*	2.716	1.012	7.600	0.047	3.131	1.350	7.520	0.008
Age (years)	0.998	0.962	1.037	0.908	1.007	0.977	1.042	0.667
Sex (male)	3.428	0.957	21.829	0.103	1.201	0.422	3.920	0.739
Diabetes mellitus	1.560	0.577	4.600	0.384	0.719	0.280	1.846	0.490
Old myocardial infarction	4.566	1.670	12.500	0.004	4.777	1.838	12.780	0.002
CRP	1.037	0.876	1.154	0.587	0.954	0.846	1.042	0.357
Albumin	0.809	0.350	2.000	0.630	1.163	0.594	2.117	0.646

Low TSAT group*, TSAT < 20%

TSAT: transferrin saturation, CRP: C-reactive protein

る腸管からの吸収率低下機序が報告されている¹⁰⁾。

これまでに鉄欠乏は、心不全患者の予後¹¹⁾、糖尿病性腎症患者における冠動脈疾患発症の増加¹²⁾、CKD 患者での心血管疾患発症¹³⁾との関連が報告されている。さらに、保存期腎不全患者においても、鉄欠乏は心血管関連死亡リスク上昇との関連が報告されている¹⁴⁾。鉄はヘモグロビン鉄として利用され、酸素運搬に使用され、そのほかにシトクロム類として酸化還元反応に関与することで呼吸鎖の調節を行っている。そのため、鉄欠乏状態では、シトクロム類が減少することによりミトコンドリアでの酸化還元反応の障害をきたし、その結果、細胞障害による各臓器の障害をきたす¹⁵⁾。ミトコンドリア障害による内皮細胞障害や酸化 LDL-C の産生亢進から冠動脈障害がおり、虚血性心疾患の発症に関与する可能性が考えられる。

本研究では、さらに TSAT は、Plt と負の関連を認めた。鉄欠乏ではエリスロポエチンが増加することで、反応性に Plt が増加するとされている¹⁶⁾。また同時に血小板凝集が亢進するため、脳梗塞や心筋梗塞といった血栓性疾患をきたす¹⁵⁾。本研究でも鉄欠乏による反応性の Plt 増加、それによる血栓形成疾患発症に与える影響が考えられた。

上記より、鉄欠乏と IHD 発症との関連は示されたが、CKD の鉄管理に関しては意見の分かれるところである。KDIGO ガイドラインにおいては TSAT 30% 以下およびフェリチン 500 ng/ml 以下で鉄剤の使用を推奨している一方で、わが国では TSAT 20% 以下またはフェリチン 100 ng/ml 以下で鉄剤使用を推奨しており¹⁷⁾、鉄の過剰投与が感染

症や多臓器不全、動脈硬化を引き起こす¹⁸⁾ことや、わが国の維持 HD 患者 208 例の研究で TSAT 20% 以上およびフェリチン 90 ng/ml 未満が腎性貧血管理の上で、至適であると報告されている¹⁹⁾ことから、海外に比較して鉄投与に慎重である。フェリチンは貯蔵鉄の指標にすぎず、炎症や栄養状態の影響を受けやすいことから、虚血性心疾患との関連の評価が難しいと考えられ⁹⁾、本研究でも新規 IHD 発症についてフェリチン値を含めた多変量解析においても有意差は認めなかった ($p=0.4357$)。本研究より HD 導入期の TSAT は腎性貧血管理だけでなく、IHD 発症予測にも有用と考えられるが、TSAT 低値に対して鉄剤投与が IHD の発症を予防できるかどうかは不明である。

本研究の限界として次のことが考えられる。第一に IHD の重症度の分類が困難であり、心血管死亡への関連までは調査できなかったこと、第二に維持 HD 管理の評価が困難であり、中でも IHD へ影響を及ぼすと考えられる血液過剰濃縮や CKD-MBD 管理の評価が困難であった点である。第三にこれまでの TSAT と心血管病発症または心血管死亡に関する研究^{6,8,9)}は TSAT を 3 群または 4 群に分けて検討し、TSAT 高値は活性酸素やフリーラジカル発生により心筋障害を引き起こし、心血管病発症が多いとされている。本研究では症例数の関係で 2 群での比較までしか施行できていない。しかしながら、本研究では TSAT 低値は OMI と同程度の新規 IHD 発症への影響力があることが明らかとなった点は臨床的に意義がある。本研究により、HD 導入期の TSAT が鉄欠乏の評価のみならず、IHD 発症

の予測因子になる可能性が示唆された。今後の前向き研究での検討が期待される。

結 語

日本人の維持 HD 患者において、HD 導入時の TSAT 低値は HD 導入後の新規 IHD 発症に関するリスク因子であることが示唆された。

利益相反

論文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Aoki J, Ikari Y. Cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Ann Vasc Dis*. 2017;10:327-337.
- 2) Liu M, Li VC, Lu L, *et al*. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:2918-2926.
- 3) Robert N Foley, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:112-119.
- 4) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京: 東京医学社; 2018.
- 5) 塩崎宏子, 泉二登志子. 鉄欠乏性貧血の検査と診断. 日内会誌. 2010;90:1213-1219.
- 6) Gillum RF, Sempos CT, Makuc DM, *et al*. Serum transferrin saturation, stroke incidence, and mortality in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1996;144:59-68.
- 7) Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, *et al*. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1994;330:1119-1124.
- 8) Stack AG, Mutwali AI, Nguyen HT, *et al*. Transferrin saturation ratio and risk of total and cardiovascular mortality in the general population. *Q J Med*. 2014;107:623-633.
- 9) Koo HM, Kim CH, Doh FM, *et al*. The relationship of initial transferrin saturation to cardiovascular parameters and outcomes in patients initiating dialysis. *PLoS One*. 2014;9:e87231. (accessed 2017 Dec 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914817/pdf/pone.0087231.pdf>
- 10) 山本裕康. 慢性腎臓病における貧血と鉄代謝異常. 日内会誌. 2015;104:960-966.
- 11) Jankowska EA, Rozentny P, Witkonska A, *et al*. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;31:1872-1880.
- 12) Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, *et al*. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes care*. 2013;36:4147-4156.
- 13) Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, *et al*. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;2:435-441.
- 14) Iimori S, Naito S, Noda Y, *et al*. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: the CKD-ROUTE study. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:601-608.
- 15) 濱野高行. 慢性腎臓病患者における鉄欠乏の危険性. 腎と骨代謝. 2016;29:153-162.
- 16) 岡村精一. 本態性血小板増加症の病態と診断. 日内会誌. 2000;89:1108-1113.
- 17) 山本裕康, 西 慎一, 友 雅司, ほか. 2015 年版日本透析医学会 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. 2016;49:89-158.
- 18) 庄司繁市, 稲葉雅章. 慢性腎臓病患者に対する鉄補充の危険性. 腎と骨代謝. 2016;29:163-169.
- 19) Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, *et al*. Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study. *PLoS One*. 2017;12:e0179608. (accessed 2017 Dec 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491034/pdf/pone.0179608.pdf>

THE RELATIONSHIP BETWEEN TRANSFERRIN SATURATION AT HEMODIALYSIS INITIATION AND THE SUBSEQUENT INCIDENCE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS

Taro INABA, Ken ISERI, Tomoki MORIKAWA,
Junichi HAYASHI and Takanori SHIBATA

Department of Medicine, Division of Nephrology, Showa University School of Medicine

Abstract — Transferrin saturation (TSAT) which is widely used to assess iron metabolism is associated with cardiovascular mortality in the general population. However, the relationship between TSAT at hemodialysis (HD) initiation and the subsequent incidence of ischemic heart disease (IHD) in maintenance HD patients has not been fully studied. We undertook a retrospective cohort study involving 102 patients (70 men; average age, 66.5 years) who initiated HD between 2012 and 2016 and met our criteria. The patients were divided into two groups according to their TSAT levels at HD initiation, i.e., the high-TSAT group ($\text{TSAT} \geq 20\%$) ($n=68$) and the low-TSAT group ($\text{TSAT} < 20\%$) ($n=34$). The median follow-up time was 802.5 days. TSAT showed a significantly positive correlation with levels of serum creatinine and ferritin and a negative correlation with white blood cell count, platelet count, levels of serum total protein and C-reactive protein by using Spearman's Rank correlation coefficient. By multiple regression analysis, TSAT showed a significantly positive correlation with ferritin and a negative correlation with platelet count. Although serum ferritin levels were significantly lower in the low-TSAT group than in the high-TSAT group, the patient characteristics of the two groups at baseline were not significantly different. There were 16 IHD incidents in both groups following HD initiation. The incidence of IHD events was significantly higher in the low-TSAT group ($9/34$, 26.5%) compared to the high-TSAT group ($7/68$, 10.3%). We analyzed the data using the Kaplan-Meier log-rank test and Cox proportional hazards regression model. Statistical analyses showed that low TSAT levels were significantly associated with IHD events (log-rank, $P < 0.05$) and were an independent predictor for IHD events (hazard ratio, 3.131; $P < 0.05$). This study shows that low TSAT levels at initiation of HD are independently associated with the subsequent incidence of IHD in maintenance HD patients.

Key words: hemodialysis, transferrin saturation (TSAT), renal anemia, ischemic heart disease

〔受付：3月5日，受理：3月20日，2019〕