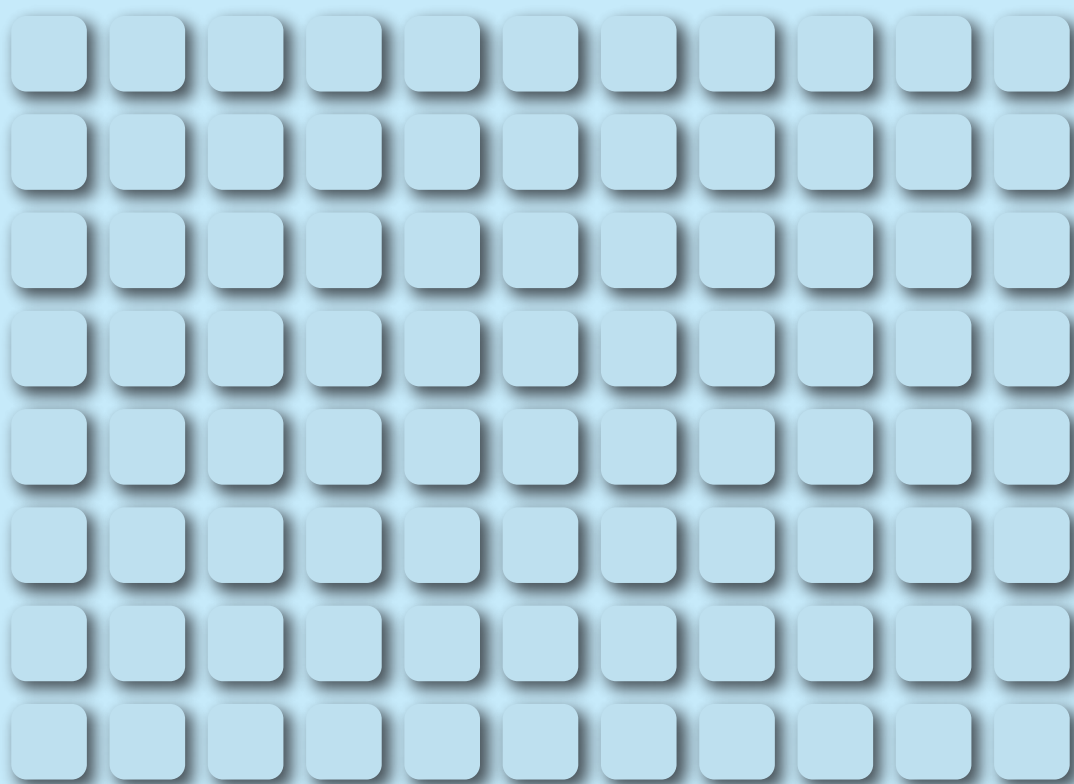


I

赤血球系疾患



1 鉄代謝研究の進歩と、慢性疾患に伴う貧血

A 序論

膠原病や炎症性腸疾患，好酸菌感染症などの，長期にわたり活動性が持続する疾患の患者には，高頻度に正球性または小球性で低色素性の貧血がみられる．こういった貧血は，古くから「慢性疾患に伴う貧血（anemia of chronic disease: ACD）」とよばれていた．ACDの成因は複雑で複合的であるが，近年，その病態形成に，炎症性サイトカインによる鉄の利用障害が大きな比重を占めていることが明らかにされた¹⁾．このため，最近では炎症性貧血（anemia of inflammation）ともよばれる．本稿では，ACDの病態形成にかかわる体内の鉄代謝調節機構を概説し，臨床研究に基づいたACDの診療指針案を提示する．

B 体内の鉄代謝の調節機構

体内のあらゆる細胞にとって鉄は必須の微量元素であり，特に赤血球造血系においてはヘモグロビン合成のために大量の鉄が使われている．このため，造血に利用可能な鉄が不足すると，貧血をきたす．一方で，遺伝性ヘモクロマトーシスや輸血後鉄過剰症でみられるように，鉄が体内に過剰に蓄積すると，肝障害や糖尿病，心不全といった臓器障害をきたす．このため，体内の鉄の量を過不足なく一定に保つことが，生命の維持にきわめて重要である．

体内の鉄代謝調節に中心的な役割を果たしているのが，ヘプシジンというペプチドホルモンである²⁾．ヘプシジンは主に肝臓から血液中に分泌され，細胞から鉄をくみ出す輸送体のフェロポルチンと結合して，その発現を低下させる．身体に鉄が過剰に負荷されると，ヘプシジンの分泌が増加して，これが腸管からの鉄の吸収を抑制する．一方，体内に鉄が不足すると，肝臓におけるヘプシジンの発現が低下して，腸管からの鉄の吸収が増加する．遺伝性ヘモクロマトーシスでは，ヘプシジンの発現にかかわる遺伝子の異常のためにその発現が低下しており，腸管からの鉄の吸収が常に亢進した状態にある．過剰に吸収された鉄は肝臓や脾臓，心臓などに蓄積して，臓器障害を引き起こす．

ヘプシジンの発現は，貧血や赤血球造血亢進状態で低下する．体内で最大の鉄の消費組織である赤血球造血系は，なんらかの液性因子を分泌して，肝臓におけるヘプシジンの産生を抑制しているものと考えられている．無効造血疾患である β サラセミアや，先天性赤血球異形成貧血，骨髄異形成症候群のRARSでは，骨髄の赤芽球系細胞から分泌される液性因子によって血清中のヘプシジン濃度が著しく減少しており，このために鉄過剰症になりやすい³⁾．UCLAのGanzのグループは，こういったヘプシジン抑制因子の候補としてエリスロフェロン（erythroferone）を同定した．この分子は腫瘍壊死因子 α （tumor necrosis factor- α : TNF- α ）スーパーファミリーに属する液性因子であった⁴⁾．

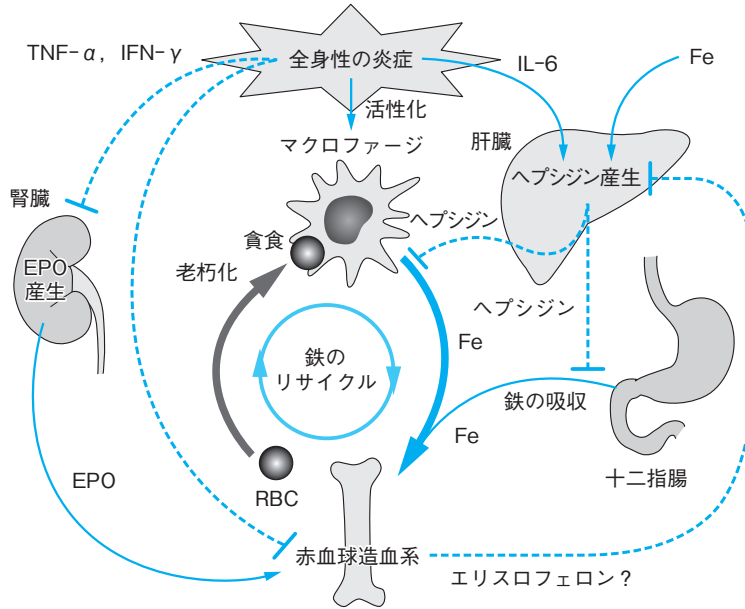


図 1 慢性疾患に伴う貧血の病態とヘプシジンによる鉄代謝調節

全身性の炎症は、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やインターフェロン γ (IFN- γ) といったサイトカインを介して、腎臓におけるエリスロポエチン (EPO) 産生と骨髄における赤血球造血を抑制する。インターロイキン-6 (IL-6) は、肝臓におけるヘプシジン産生を亢進させて、造血系への鉄の供給を減少させる。

一方、ヘプシジンの発現を増加させる液性因子としては、骨形成タンパク 6 (bone morphogenetic protein 6: BMP6), インターロイキン-1 β (interleukin-1 β : IL-1 β), IL-6, IL-22, オンコスタチン M などが知られている。炎症性疾患では、特に IL-6 の刺激によってヘプシジンが過剰に産生され、これによって網内系や腸管から造血系への鉄の供給が抑制されて、低色素性の貧血をきたす。これが、ACD の主要な病態と考えられる (図 1)。

C 慢性疾患に伴う貧血の診療指針

ACD の改善のために最も効果的なのは、原因となっている基礎疾患を改善することである。

原疾患の改善が困難な ACD では、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin: rhEPO) などの赤血球造血刺激剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA) による治療が選択肢の 1 つとなる。

ESA を用いる際には、機能的鉄欠乏 (functional iron deficiency: FID) の評価と、必要に応じた鉄剤投与を行う。その際の鉄剤は、経静脈的に投与する。

関節リウマチにおいては、TNF- α 阻害薬と抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) のいずれにも、血清ヘプシジン値を低下させて貧血を改善する効果がある。貧血が高度な場合には、トシリズマブによる治療を優先的に考える。

D エビデンス

1] Peeters HR, et al (Ann Rheum Dis. 1996; 55: 739-44)⁵⁾

目的 ▶ 関節リウマチ患者の貧血に対する rhEPO の有用性を検証する。

方法 ▶ 貧血を伴う関節リウマチ患者 70 人を二重盲検法で rhEPO 投与群とプラセボ投与群に無作為に割付け、実薬投与群には 240 U/kg の rhEPO を週に 3 回、最長 52 週にわたって投与した。Hb 値の推移に応じて投与回数の変更が可能で、血清フェリチン値が 50 ng/mL 以下の場合は経口鉄剤が併用された。

結果 ▶ rhEPO 投与群では、プラセボ群に比べて Hb 値の有意な上昇を認めた（観察期間終了時点での Hb 中央値 13.4 g/dL vs 11.2 g/dL, $P=0.001$ ）。貧血の改善効果は 6 週間以内にみられた。rhEPO 投与群では、関節リウマチの活動性を示す Paulus 基準の有意な改善もみられた。

結論 ▶ 貧血を伴う関節リウマチに対する rhEPO 治療は、貧血を改善し、関節リウマチの活動性を低下させる。

2] Avni T, et al (PLoS One. 2013; 8: e75540)⁶⁾ (メタ解析)

目的 ▶ 炎症性腸疾患患者の貧血に対する、安全で効果的な治療法を見出す。

方法 ▶ 炎症性腸疾患の貧血に関するランダム化比較試験を、電子的データベース、会議録、臨床試験のレジストリなどから抽出し、メタ解析を行った。

結果 ▶ 総計 973 人が参加した 9 つの臨床試験を分析した。このうち鉄剤の経静脈的投与と経口投与を比較した 4 つの臨床試験のメタ解析では、経静脈的投与のほうが貧血の改善率が有意に高かった。有害事象の発生頻度に有意差はなかった。ESA 投与とプラセボ投与の比較を行った 2 つの臨床試験のメタ解析では、貧血の改善率に有意な差を認めなかった。

結論 ▶ 炎症性腸疾患の貧血においては、経口ではなく経静脈的な鉄剤投与が、有害事象を増加させることなく貧血を改善する。

3] Doyle MK, et al (Semin Arthritis Rheum. 2009; 39: 123-31)⁷⁾ (メタ解析)

目的 ▶ 関節リウマチにおける TNF- α 阻害薬インフリキシマブの効果を評価する。

方法 ▶ 関節リウマチ患者に対して二重盲検法・無作為割付けによってインフリキシマブ投与とプラセボ投与を比較した 3 つの臨床試験のデータを累積し、メタ解析を行った ($n=2,561$)。インフリキシマブは 3~10 mg/kg を 4~8 週ごとに投与され、併用されるメトトレキサート (MTX) は一定量を継続された。投与開始後 22 週の Hb 値を評価した。

結果 ▶ 貧血のみられる関節リウマチ患者において、プラセボ+MTX 投与群に比べてインフリキシマブ+MTX 投与群では有意な Hb 値の上昇が見られた (平均値 0.30 vs 0.74 g/dL, $P<0.0001$)。インフリキシマブ+MTX 投与群における貧血の改善効果は、疾患活動性の改善効果とは無関係であった。

結論▶ インフリキシマブ+MTX は、関節リウマチにおける貧血を改善する⁷⁾。

4) Song SN, et al (Arthritis Res Ther. 2013; 15: R141)⁸⁾

目的▶ 関節リウマチ患者におけるトシリズマブおよび TNF- α 阻害薬治療の貧血や疾患活動性に対する効果を比較検討する。

方法▶ 東広島記念病院で 2008 年以降に関節リウマチのためにトシリズマブによる治療を受けた患者 46 人と、TNF- α 阻害薬で治療を受けた患者 47 人の、疾患活動性と、血清ヘプシジン値を含めた鉄代謝関連指標を、16 週間の観察期間で比較分析した。

結果▶ 治療開始前、66%の関節リウマチ患者に貧血がみられた。両群とも、2 週間以内に貧血と疾患活動性の有意な改善と、血清ヘプシジン値の低下を認めた。関節リウマチの活動性の改善効果は両群で差がなかったが、貧血の改善効果と血清ヘプシジン値の抑制効果はトシリズマブ投与群で有意に大きかった。

結論▶ ヘプシジンを介した鉄の利用障害が、関節リウマチにおける貧血の原因になっていることが示唆された。TNF- α 阻害薬とトシリズマブのいずれも疾患活動性と貧血を改善するが、貧血の改善効果はトシリズマブ治療のほうが顕著であった。

E 根拠となった臨床研究の問題点と限界

ACD の基礎疾患が多様なうえに、患者ごとに疾患背景や重症度、併用治療などが異なる。ESA を用いた臨床研究は、1)も含めて比較的古い時代のものが多い⁹⁻¹¹⁾。特に関節リウマチのように生物学的製剤によって治療法や予後が近年劇的に変化した疾患については、ESA の役割が限定的なものになっていると考えられる。2)は、ACD における鉄剤静注の経口投与に対する優位性を示した論文であるが、同様の結果はさまざまな基礎疾患の ACD で報告されている¹²⁻¹⁴⁾。いずれも比較的短期間の臨床試験である。長期にわたる鉄剤静注による骨軟化症のリスクや、鉄の過剰がもたらす臓器障害、感染症リスクの増加を考えると、QOL や有害事象に関しての長期的な追跡調査が望まれる。3)は、関節リウマチの ACD に対する TNF- α 阻害薬の有用性を示す研究である。関節リウマチだけでなく、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、Castleman 病などさまざまな基礎疾患についても生物学的製剤の有用性を示す報告がなされている¹⁵⁻¹⁸⁾。4)は、関節リウマチの ACD 治療において、トシリズマブの TNF- α 阻害薬に対する優位性を示す研究である。単施設の研究で、割付けが主治医の判断に委ねられているために選択バイアスがかかっている可能性があり、これ単独ではエビデンスレベルが低い。しかしながら、最近、別のコホートを用いた類似の研究でも、トシリズマブ治療による貧血の改善効果が、TNF- α 阻害薬治療に比べて有意に優れていたという結果が報告された¹⁹⁾。

F 本邦の患者に適応する際の注意点

rhEPO などの ESA は、腎性貧血を合併している場合を除けば、本邦では ACD に対する保険適応がない。トシリズマブは、多中心性 Castleman 病、関節リウマチ、および若年性特発性関節炎に保険適応があるが、ほかの疾患の ACD には保険適応が認められていない。