

原 著

鉄欠乏性貧血に対する高用量静注鉄剤の 効果や安全性に関する後方視的検討

富山大学附属病院 血液内科

菊 地 尚 平
和 田 暁 法
神 原 悠 輔
佐 藤 勉

要 旨

背景：鉄欠乏性貧血（IDA）に対する鉄補充療法では経口鉄剤が基本となるが、消化器症状などで服薬遵守が不良な場合や、術前で貧血の改善が急がれる場合などは静注鉄剤の適応となる。近年、従来から用いられている含糖酸化鉄の他に、高用量静注鉄剤であるカルボキシマルトース第二鉄（FCM）とデルイソマルトース第二鉄（FDI）が、本邦でも選択肢に加わった。これらの登場によって実臨床におけるIDA治療は変わりつつある。

目的・方法：高用量静注鉄剤が実臨床でどのように用いられているのかを検討する目的で、富山大学附属病院血液内科における使用状況や、効果と安全性を後方視的に解析した。

結果：FCMとFDIは共に優れた貧血改善効果を発揮し、特記すべき有害事象を認めなかった。両者で有意差を認めた唯一の項目は投与回数であり、前者は 2.1 ± 1.0 回で後者は 1.0 ± 0.0 回（ $p=0.022$ ）だった。また、経口鉄剤で効果不十分の術前患者にFDIが投与され、短期間で貧血の改善を得た症例があった。高用量静注鉄剤は利便性と効果、そして安全性に優れていると考えられた。

責任著者連絡先：富山大学学術研究部医学系 血液内科 佐藤 勉

〒930-0194 富山市杉谷2630

Tel : 076-434-7232 E-mail : tsutomus@med.u-toyama.ac.jp

キーワード：鉄欠乏性貧血, 高用量静注鉄剤, カルボキシマルトース第二鉄, デルイソマルトース第二鉄

背景

鉄欠乏性が原因となる貧血、いわゆる鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia : IDA) に対する治療は、食物による鉄分の補充が基本となるが、食物で十分に補えない場合は経口内服の鉄剤が適応となる。一方で、経口内服の鉄剤には嘔気や胃痛など消化器系の副作用があり、これがしばしば服薬コンプライアンスを低下させる原因となる。また、鉄分の吸収率が低いいため、貧血の改善には数カ月の期間を要する。鉄剤の内服が困難な場合、そして貧血の改善が急がれる場合には、静注の鉄剤が適応となる。従来用いられているのは含糖酸化鉄 (saccharated ferric oxide/iron sucrose : SFO, フェジン[®]) であり、1アンブルに含まれる鉄量は40mgで、1日の最大投与量は120mgと定められている。一方、カルボキシマルトース第二鉄注射液 (ferric carboxymaltose : FCM, フェインジェクト[®]) が2020年9月に、デルイソマルトース第二鉄静注 (ferric derisomaltose : FDI, モノヴァー[®]) が2023年3月に発売開始となった。前者の1回投与量は500mg、後者のそれは1000mg (点滴静注の場合) であるため、高用量静注鉄剤と呼ばれている。これらを用いることにより、患者の通院回数のみならず、静注に伴う患者の苦痛や医療従事者の負担も軽減するため、全国で急速に普及しつつある。このような現状を背景にして、本研究では、富山大学附属病院血液内科における高用量静注鉄剤の使用状況を把握し、効果や安全性を検討した。

I 方法

1. 研究計画

本研究では、2020年9月～2023年8月の間に富山大学附属病院血液内科において高用量静注鉄剤、すなわちFCMもしくはFDIによる治療が実施されたIDA患者を選択基準と

し、これらを研究対象者の年齢、性別、病歴、血液検査のデータ、副作用などに関する診療情報を調査・収集して検討を行った。具体的には、治療開始前の検査項目として、ヘモグロビン (Hb) (g/dL), 血清鉄 ($\mu\text{g/dL}$) フェリチン (Fer) (ng/mL), total iron binding capacity (TIBC) ($\mu\text{g/dL}$), そしてunsaturated iron-binding capacity (UIBC) ($\mu\text{g/dL}$) を検討した。治療内容として、投与量、投与回数、および赤血球輸血併用の有無と輸血量を検討した。治療効果として、観察期間 (初回投与日から最終の血液検査日まで)、および増加Hb, 増加Ferを検討した。結果は平均 \pm 標準偏差として記載した。なお本研究は、診療情報を対象とする研究であるため、インフォームド・コンセントの代わりに、研究の実施情報をホームページに掲載することで、研究対象者に参加拒否の機会を保障した (オプトアウト)。また本研究は、富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会により「鉄欠乏性貧血に対する高用量静注鉄剤の効果や安全性に関する後方視的検討 (R2023130)」として承認されている。

2. 統計学的事項

有意差はスチューデントのt検定で判定を行った。男女比などの分割表ではフィッシャーの正確確率検定を用いた。年齢はマン・ホイットニーのU検定で判定した。有意水準は5%とし、 p 値が0.05未満を統計的に有意とみなしている。

II 結果

1. 患者背景

Table 1に患者背景を示す。上述した研究期間において、富山大学附属病院血液内科で高用量静注鉄剤 (FCMもしくはFDI) を用いたIDAに対する治療が行われた患者は21名であった。女性は19名で、年齢の中央値は48歳 (範囲: 28～72歳) であった。IDAの原因は、

Table 1 患者背景

性別 (名)	男性 (2)	女性 (19)	男女合計 (21)
年齢中央値 (範囲)	60 (26~94) 歳	48 (28~72) 歳	48 (26~94) 歳
IDAの原因			
過多月経 (名)	0	14	14
消化管出血 (名)	2	2	4
菜食主義 (名)	0	1	1
不明 (名)	0	2	2
IDA治療歴			
経口鉄剤 (名)	1	10	11
副作用 (名)	1	5	6

患者背景を示す。

過多月経が14名と、女性患者の74%を占めていた。その他の原因としては、クローンカイト・カナダ症候群と逆流性食道炎に伴う消化管出血がそれぞれ1名、菜食主義が1名、不明が2名であった。男性は2名で、1名は肝硬変、もう1名はオスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）に伴う消化管出血を基礎疾患に有していた。男女全21名のうち、IDAに対する治療歴を有する者は11名で、その全てにおいて経口鉄剤が用いられていた。またこれら11名中の6名（55%）で嘔気（悪心）、食欲不振といった消化器症状を中心とする副作用を経験していた。

2. 治療効果

Table 2に治療効果を示す。全患者21名のうち、FCMを用いたのは15名、FDIを用いたのは6名だった。年齢中央値はFCM群が48歳（範囲：26~94歳）、FDI群が49歳（範囲：37~72歳）で両群間に有意差はなかった（ $p=0.688$ ）。女性比率はFCM群が87%（13/15）、FDI群が100%（6/6）で両群間に有意差はなかった（ $p>0.999$ ）。

治療開始前の検査項目に関して、HbはFCM群が 8.1 ± 1.9 g/dLでFDI群が 8.3 ± 2.0 g/dL（ $p=0.838$ ）、血清鉄はFCM群が 18 ± 13 μ g/dL

でFDI群が 79 ± 161 μ g/dL（ $p=0.152$ ）、FerはFCM群が 8 ± 5 ng/mLでFDI群が 7 ± 4 ng/mL（ $p=0.596$ ）、TIBCはFCM群が 426 ± 68 μ g/dLでFDI群が 409 ± 32 μ g/dL（ $p=0.616$ ）、UIBCはFCM群が 409 ± 75 μ g/dLでFDI群が 397 ± 28 μ g/dL（ $p=0.718$ ）だった。

治療内容に関して、それぞれの投与量はFCM群が 1033 ± 516 mgでFDI群が 1000 ± 0 mg（ $p=0.878$ ）、投与回数はFCM群が 2.1 ± 1.0 回でFDI群が 1.0 ± 0.0 回（ $p=0.022$ ）だった。FCM群で2回以上の投与が行われたのは10名で、投与間隔の平均は 5 ± 2 週だった。なお、赤血球輸血が併用されたのは、FCM群が2名でFDI群が1名だった。輸血量は3名いずれも4単位であった。2名は消化管出血を原因とするIDAであり、残る1名は過多月経を原因とするIDAに溶血性貧血を合併していた。

治療効果に関して、観察期間は初回投与日から最終の血液検査日までとした。FCM群が 9 ± 5 週でFDI群が 8 ± 5 週（ $p=0.632$ ）だった。増加HbはFCM群が 3.6 ± 2.0 g/dLでFDI群が 4.3 ± 1.8 g/dL（ $p=0.537$ ）、増加FerはFCM群が 115 ± 129 ng/mLでFDI群が 89 ± 124 ng/mL（ $p=0.714$ ）だった。

副作用に関しては、FCM群で蕁麻疹が1名、

Table 2 治療効果

鉄剤 (名)	FCM (15)	FDI (6)	検定
年齢中央値 (範囲)	48 (26~94) 歳	49 (37~72) 歳	$p=0.688$
女性比率 (%)	87 (13/15)	100 (6/6)	$p>0.999$
治療開始前			
Hb (g/dL)	8.1 ± 1.9	8.3 ± 2.0	$p=0.838$
血清鉄 ($\mu\text{g/dL}$)	18 ± 13	79 ± 161	$p=0.152$
Fer (ng/mL)	8 ± 5	7 ± 4	$p=0.596$
TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	426 ± 68	409 ± 32	$p=0.616$
UIBC ($\mu\text{g/dL}$)	409 ± 75	397 ± 28	$p=0.718$
治療内容			
投与量 (mg)	1033 ± 516	1000 ± 0	$p=0.878$
投与回数 (回)	2.1 ± 1.0	1.0 ± 0.0	$p=0.022$
投与間隔 (週)	5 ± 2		
赤血球輸血 (名)	2	1	
治療効果			
観察期間 (週)	9 ± 5	8 ± 5	$p=0.632$
増加Hb (g/dL)	3.6 ± 2.0	4.3 ± 1.8	$p=0.537$
増加Fer (ng/mL)	115 ± 129	89 ± 124	$p=0.714$
副作用			
蕁麻疹 (名)	1	0	
食欲低下 (名)	1	0	

平均値 ± 標準偏差

FCM : ferric carboxymaltose, FDI : ferric derisomaltose, Hb : hemoglobin, Fer : ferritin, TIBC : total iron binding capacity, UIBC : unsaturated iron-binding capacity

有意差はスチューデントのt検定で判定を行った。男女比などの分割表ではフィッシャーの正確確率検定を用いた。年齢はマン・ホイットニーのU検定で判定した。有意水準は5%とし、 p 値が0.05未満を統計的に有意とみなしている。

治療効果を示す。観察期間はFCM群9 ± 5週, FDI群8 ± 5週 ($p=0.632$)で, 増加HbはFCM群3.6 ± 2.0g/dL, FDI群4.3 ± 1.8g/dL ($p=0.537$), 増加FerはFCM群115 ± 129ng/mL, FDI群89 ± 124ng/mL ($p=0.714$)であった。

食欲低下が1名で、いずれも程度は軽く、経過観察のみで軽快した。

3. 症例提示

脳外科手術が予定されていたIDA患者においてFDIが奏功した症例を以下に示す (Figure 1)。症例は38歳, 女性。もやもや病に

対する手術加療を目的として当院脳神経外科を紹介受診した。同科による術前の血液検査でHb 8.8g/dLの貧血を認めた (Day 0)。同日の血清鉄は14 $\mu\text{g/dL}$ と低値であった。Ferは測定されていない。Day 7よりクエン酸第一鉄ナトリウム製剤 (100mg/日) が開始され、

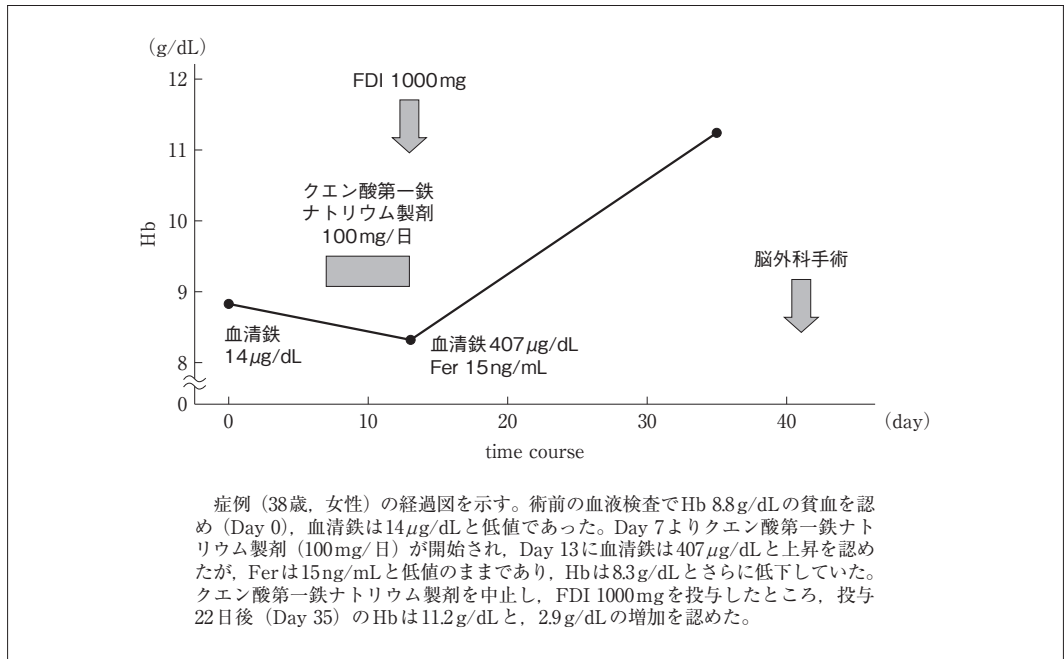


Figure 1 経過図

Day 13に当科 (血液内科) を紹介受診した。同日の血液検査で血清鉄は407 μ g/dLと上昇を認めたが, Ferは15ng/mLと低値であり, Hbは8.3g/dLとさらに低下していた。これは, 当科受診前に月経があったためと思われた。また問診により, 患者は以前から過多月経を自覚し, 鉄剤の内服による貧血の治療歴を有することが判明した。手術が予定されていることから急速な貧血改善が必要と考え, FDI 1000mgを投与し, クエン酸第一鉄ナトリウム製剤を中止した。投与22日後 (Day 35) のHbは11.2g/dLと, 2.9g/dLの増加を認めた。Ferは測定されていない。Day 41に予定されていた脳外科手術は無輸血で行われた。術後, Day 133のHbは12.3g/dL, Ferは9ng/mLだった。

III 考察

生体内の三価鉄 (ferric iron) は, 細胞内ではフェリチンと, 血清中ではトランスフェリンと結合している。一方, トランスフェリンと結合していない三価鉄 (non-transferrin bound iron : NTBI) は自由鉄 (free iron) とも呼ばれ, その一部は二価鉄 (ferrous iron) へと移行する。二価鉄は不安定鉄 (labile iron) として酸化還元反応に関わり (redox-active), フェントン反応を介してヒドロキシラジカルを産生し, 細胞に酸化ストレスを与える¹⁾²⁾。静注鉄剤において鉄が炭水化物と複合体を形成しているのは, 血清中で不安定鉄を発生させないためである。逆に, 複合体からどれくらいの不安定鉄が発生するのかは, 製剤の安全性と直結する³⁾。

具体的に言えば, SFOは水酸化第二鉄とスクロース (ショ糖) の複合体である (特許JP2012051841A)。また, 高用量静注鉄剤であ

るFCMは水和された酸化第二鉄とデキストラン非含有カルボキシマルトースの、FDIは酸化第二鉄とデルイソマルトースの複合体である。これら三者における不安定鉄発生の危険性を比較した報告がある⁴⁾。その報告では、200mgの鉄に相当するSFO、FCM、もしくはFDIが被験者へ静脈投与され、経時的にNTBIが測定された。その結果、NTBIのピークはSFOが $1.25 \pm 0.61 \mu\text{M}$ (4時間)、FCMが $0.58 \pm 0.43 \mu\text{M}$ (24時間)、そしてFDIが $0.13 \pm 0.27 \mu\text{M}$ (8時間)であった。そしてNTBI area-under-curve (AUC)は、SFOがFCMの1.15倍 ($p = \text{not significant}$)、SFOがFDIの9倍 ($p = 0.01$)、そしてFCMがFDIの7倍 ($p = 0.04$)であった。このような安全性を反映して、1回投与量の上限がFCMでは500mg (週1回)に制限されているのに対し、FDIでは1000mg (週1回)が認められているものと推測される。

本研究において、FCMもFDIも同様にIDAの治療として有効であり、増加Hbや増加Ferに有意差を認めていない。一方で有意差を認めた唯一の項目は投与回数であり、FDI群の6名は全員が1000mgを1回で投与されていた。なお、投与前ヘモグロビン濃度10g/dL未満かつ体重50kg以上70kg未満の症例においてFDIの総投与鉄量は1500mgと添付文書に定められている。本研究ではFDI群6名のうち4名がこの基準を満たしていたが、実際に投与されたのは1000mgだった。これは患者の通院負担軽減を慮ったためと推測されるが、結果として増加Hbや増加FerはFCM群15名と差を認めていないため、許容される方法論かもしれない。他方、FCMの投与間隔は1週間以上と添付文書に定められている。本研究のFCM群15名のうち2回以上の投与が行われたのは10名で、投与間隔の平均は5週だった。これは、患者の家庭や職場における都合や、院内で併診する他科の予約状況に影響を受けた結果であると思われる。実際、翌週より翌月の再診のほうが容易にスケジュール調

整できると思われるため、このような方法論もまた許容範囲内かもしれない。

周術期のIDAに対しては、安易に輸血を行うことなく、適切な鉄補充によって治療すべきであるという考え方がある。これはPatient Blood Management (PBM)と呼ばれ、2010年頃に登場した概念である⁵⁾。西オーストラリア州でこのPBMを実践し、その効果が報告されている⁶⁾。その結果、輸血量の減少に伴って医療費が削減されたのはもちろんであるが、院内死亡率の減少、在院期間の短縮、合併する感染症の減少、心筋梗塞や脳梗塞の発症率低下につながったという。この報告を受け、2017年には周術期のIDA治療に関するステートメントが発出されている⁷⁾。緊急性のない大手術は延期すべきこと、6~8週間後に手術が予定されている場合は経口鉄剤を、6週間以内に手術が予定されている場合は静注鉄剤を第一選択とすべきことが定められている。その後、2023年に発表された最新版の推奨では⁸⁾、貧血の早期発見と効果的な治療は手術患者の臨床転帰を改善すること、さらに鉄補充は経口より静注で行うべきであると定められた。その理由としては、経口鉄剤は副作用が多く、コンプライアンスが低く、炎症がある患者では腸管吸収が悪く、十分な鉄貯蔵量を確保するために長期間の治療が必要であるという問題があるため、とされている。実際、脳外科手術が予定されているIDA患者において、経口鉄剤の効果は不十分であったがFDIが著効し、輸血なしで予定の期日に手術が行われた。周術期のIDA治療に高用量静注鉄剤が果たすべき役割を示唆すると考え症例提示している。なお、Day 133のFerは9ng/mLと、この時点での貯蔵鉄は十分とは言えない。過多月経がIDAの原因である場合、鉄の喪失は繰り返されるため、定期的な経過観察が重要である。

本研究における限界はデータの偏りにある。すなわち、富山大学附属病院血液内科で治療が行われた21名に関する解析であり、その

結果をIDA患者全体へ一般化することは困難である。

結 論

高用量静注鉄剤は、従来のIDA治療を一変させうるポテンシャルを有しているが、本邦では使用に制限がある。すなわち、「血中Hb値が8.0g/dL以上の場合には、手術前、分娩に伴う大量出血等早期に高用量の鉄補充が必要であって、含糖酸化鉄による治療で対応できない患者にのみ投与すること。なお、本製剤投与前の血中Hb値が8.0g/dL以上の場合には本製剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること」と定められている（令和5年3月14日付保医発0314第4号）。こうした制約をふまえながら、本邦のIDA治療において高用量静注鉄剤を上手に使いこなしていくことが重要と思われる。

<謝辞>

本調査および論文執筆にあたりご協力・ご助言を賜りました全ての関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反

佐藤 勉はゼリア新薬工業および日本新薬から講演料を受領している。

文 献

- 1) Angoro B, Motshakeri M, Hemmaway C, et al. Non-transferrin bound iron. *Clin Chim Acta*. 2022 ; **531** : 157-67.
- 2) Imoto S, Sawamura T, Shibuya Y, et al. Labile iron, ROS, and cell death are prominently induced by haemin, but not by non-transferrin-bound iron. *Transfus Apher Sci*. 2022 ; **61** : 103319.
- 3) Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, et al. Newer formulations of intravenous iron : a review of their chemistry and key safety aspects - hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 ; **20** : 757-69.
- 4) Garbowski MW, Bansal S, Porter JB, et al. Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways. *Haematologica*. 2021 ; **106** : 2885-96.
- 5) 山浦 健. Patient Blood Management (PBM) の概念. 日本臨床麻酔学会誌 2019 ; **39** : 551-4.
- 6) Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program : a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017 ; **57** : 1347-58.
- 7) Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017 ; **72** : 233-47.
- 8) Shander A, Corwin HL, Meier J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg*. 2023 ; **277** : 581-90.

Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of High-dose Intravenous Iron for Iron Deficiency Anemia

Shohei Kikuchi, Akinori Wada, Yusuke Kamihara and Tsutomu Sato

Department of Hematology, Toyama University Hospital

Corresponding author : Tsutomu Sato

Department of Hematology, Faculty of Medicine, Academic Assembly, University of Toyama
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

Tel : +81-76-434-7232 E-mail : tsutomus@med.u-toyama.ac.jp

Abstract

Background : Oral iron supplements are the basic form of iron replacement therapy for iron deficiency anemia (IDA), but intravenous iron is indicated when compliance with medication is poor due to gastrointestinal symptoms or when anemia improvement is urgently needed before surgery. Recently, high-dose intravenous iron, both ferric carboxymaltose (FCM) and ferric derisomaltose (FDI) have become available in addition to the traditionally used saccharated ferric oxide in Japan. The advent of these agents is changing IDA therapy in real-world clinical practice.

Objective/Methods : To investigate how high-dose intravenous iron are used in actual clinical practice, we conducted a retrospective analysis of their use, efficacy, and safety in the Department of Hematology, Toyama University Hospital.

Results : Both FCM and FDI demonstrated excellent anemia improvement with no adverse events of note. The only significant difference between the two was the number of doses, 2.1 ± 1.0 for the former and 1.0 ± 0.0 for the latter ($p = 0.022$). In one case, FDI was administered to a preoperative patient who had an inadequate response to oral iron replacement, and an improvement in anemia was achieved in a short period of time. High-dose intravenous iron was considered to be convenient, effective, and safe.

Key words : iron deficiency anemia, high-dose intravenous iron, ferric carboxymaltose,
ferric derisomaltose

(受理日 : 2024年4月24日)