

氏名	しば た ひさ え 柴 田 央 恵
学位論文題目	静注用鉄剤に含まれる遊離鉄が生体に与える影響 —遊離鉄の危険性—

## 学位論文内容の要旨

### 研究目的

鉄補給を目的として実施される静注用鉄剤の鉄代謝制御系に与える影響をヘプシジンの反応様式から検討した。

### 実験方法

8週令のSD雄ラットを用いて、世界で使用されている5種類の静注用鉄剤（デキストラン鉄 FeD, クエン酸加デキストリン鉄 FeDC, スクロース鉄 FeS, 含糖酸化鉄 SFeO, およびグルコン酸鉄 FeG）を検討した。なお、日本では含糖酸化鉄 SFeO のみが使用可能である。以下の5項目を測定した。①静注用鉄剤に含まれる遊離鉄量と②トランスフェリン飽和度は電気泳動法を用いて鉄結合トランスフェリンをアポ体、モノ体、ホロ体に分画して算出した。③血漿中の製剤鉄, ④血漿ヘプシジン濃度, および⑤血漿 IL-6 はラットに製剤鉄 5 mg/kg を静脈投与したのち経時的にヘパリン採血による血漿を用いて測定した。

### 実験成績

1. 遊離鉄量：含糖酸化鉄 SFeO（日本で唯一使用可能）、グルコン酸鉄 FeG, およびスクロース鉄 FeS 製剤には遊離鉄が多く含まれ、一方、デキストラン鉄 FeD とクエン酸加デキストリン鉄 FeDC にはその含有量が少ないことが明らかとなった。
2. 静脈投与された製剤鉄の動態：投与された製剤鉄を含むラット血漿鉄は製剤の種類によらず1-5分後に最大値に至り、その後半減期6時間で減少し、12時間後には正常域に戻った。トランスフェリン飽和度はやや遅れて1-3時間後に最大値に至り、血漿鉄と同様に12時間後には正常域に戻った。
3. 血漿ヘプシジンと IL-6 値の変動：ラット血漿ヘプシジンは、クエン酸加デキストリン鉄 FeDC の投与では投与24時以内での有意な上昇を認めなかった。デキストラン鉄 FeD では6時間後に、含糖酸化鉄 SFeO, スクロース鉄 FeS, およびグルコン酸鉄 FeG では12時間後にそれぞれ最大値を示し、24時間後には正常レベルに戻った。一方、いずれの製剤の投与においても IL-6 値に変動は認められなかった。
4. 血漿鉄とヘプシジンの相関：血漿鉄の12時間の総和 ( $AUC_{0-12}$ ) はヘプシジンの24時間の総和  $AUC_{0-24}$  と強い相関を示した。

### 総括および結論

本研究により、世界で使用されている静注用鉄剤の大部分は、その投与により血中に遊

離鉄が過剰に増えるリスクを有することが示された。さらに、ヘプシジンの発現が誘導されることにより、その後の細胞内に蓄えられた鉄の回転利用が低下し、血中への鉄供給を抑制する可能性が示唆された。特に日本で使用されている含糖酸化鉄 SFeO 製剤には遊離鉄の含有量も多く、ヘプシジンの発現誘導も強いことからリスクを回避する製剤への検討が必要と考えられた。