

Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open label, blinded-endpoint trial

鉄欠乏を有する心不全患者に対するデルイソマルトース鉄静注の効果：IRONMAN 試験

— 心不全患者の鉄欠乏をどうマネジメントするか —

Paul R Kalra, John G F Cleland, Mark C Petrie, Elizabeth A Thomson, Philip A Kalra, Iain B Squire, Fozia Z Ahmed, Abdallah Al-Mohammad, Peter J Cowburn, Paul W X Foley, Fraser J Graham, Alan G Japp, Rebecca E Lane, Ninian N Lang, Andrew J Ludman, Iain C Macdougall, Pierpaolo Pellicori, Robin Ray, Michele Robertson, Alison Seed, Ian Ford, for the IRONMAN Study Group. Lancet. 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9

背景：鉄欠乏は慢性心不全に高頻度に合併し、貧血の有無に関わらず自覚症状や運動耐容能低下と関連し、心不全入院や死亡のリスクとなる。鉄欠乏を有する HFrEF 患者に対するカルボキシマルトース鉄の静脈内投与は、短期的に QOL、運動耐容能を改善させ、1年後の心不全入院を減少させることが示されているが、その他の静注鉄剤の有効性や長期的な影響は明らかでない。そこで今回、デルイソマルトース鉄の静脈内投与の長期的な効果について検証を行った。

方法：英国の 70 施設が参加した医師主導による非盲検エンドポイント盲検のイベント主導型前向き無作為化試験であり、鉄欠乏 (TSAT \leq 20%または血清フェリチン \leq 100 μ g/L) を有する左室駆出率 45%以下の心不全患者をデルイソマルトース鉄群、通常治療群の 2 群に無作為に 1:1 で割付を行った。患者は無作為化から 4 週後、4 か月後およびその後 4 か月毎に外来を受診し、デルイソマルトース鉄群はその都度、鉄欠乏を有する (血清フェリチン \leq 100 μ g/L またはフェリチン \leq 400 μ g/L かつ TSAT \leq 25%) 場合にデルイソマルトース鉄の静注を行った。主要アウトカムは心不全再入院や心血管死とした。

結果：2016 年 8 月から 2021 年 10 月にかけて 1137 人がデルイソマルトース鉄静注群 569 人、通常治療群 568 人に無作為に割り付けられた。平均フォローアップ期間は 2.7 (四分位範囲 (IQR) 1.8-3.6) 年。デルイソマルトース鉄群では 336 (22.4/100 人・年)、通常治療群では 411 (27.5/100 人・年) の主要エンドポイントが発生した (RR 0.82[CI 0.66 - 1.02]; p=0.070)。COVID-19 解析においては、デルイソマルトース鉄群で 210 (22.3/100 人・年)、通常治療群で 411 (29.3/100 人・年) の主要エンドポイントが発生した (RR 0.76[CI 0.58 - 1.00]; p=0.047)。事前に規定された安全性のエンドポイントである感染による死亡や入院に

ついて群間差は認めなかった。デルイソマルトース鉄群では通常治療群と比較し、重篤な心臓有害事象の発生は少なかった（36% vs.43%、群間差:-7.00%、95%CI -12.69 - -1.32、 $p=0.016$ ）。

結論：鉄欠乏を有する HFrEF 患者の大多数においてデルイソマルトース鉄静注は心不全入院と心血管死のリスクの低減に関連し、鉄補充の有効性を支持することとなった。

コメント：

IRONMAN 試験は AFFIRM-HF 試験に続く、鉄欠乏を有する心機能の低下した心不全患者を対象とした静注鉄剤のハードエンドポイントにおける有効性を検証した試験である。いずれの試験も主要エンドポイントは満たしておらず、結論は得られていないが、心不全入院を減少させる効果や虚血性心疾患でより有効であったという傾向は一致していた。いずれの試験もコロナ禍で行われた試験であり、受診控えにより十分なフォローアップ、鉄補充ができなかったことにより、検出力が低下した可能性が指摘されており、コロナ禍での臨床試験のあり方についても議論される場所である。

IRONMAN 試験では、これまで複数の試験で検証されてきたカルボキシマルトース鉄ではなく、デルイソマルトース鉄を用いた点、さらに AFFIRM-HF 試験よりも長期間の観察を行った点において、新規性が認められる。また患者背景を比較すると IRONMAN 試験では外来患者が多く組み入れられており、心不全入院患者を対象とした AFFIRM-HF 試験よりもリスクが低い患者を対象としている。実際にイベント発生率も大きく異なっている。こうした相違点を超えて、一致した傾向が確認されたことにより、鉄欠乏を有する心機能の低下した心不全患者に対する鉄剤静注の心不全入院リスクを低減させる効果は鉄剤の種類によらず、幅広い患者に対して有効であることが示唆された。

しかし IRONMAN 試験の参加者の多くは白人であり、その他の人種に同様のエビデンスが適用可能かは明らかでない。最適な鉄剤投与方法や目標とする貯蔵鉄の水準についてもエビデンスが不足している。また経口鉄剤については、IRONOUT 試験において相当量の経口鉄剤投与にも関わらず、十分な鉄補充が達成できず、有効性が示されなかったという報告がされているが、より吸収のよい鉄剤の使用や、長期的な服用により、静注鉄剤と同様の効果が得られるのではないかという期待もある。HFpEF を対象とした鉄補充の臨床試験の結果は明らかとなっておらず、今後のさらなる報告が期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

加藤 央隼