ヘモグロビン濃度から推定される血液透析療法患者の 血中エリスロポエチン値

若杉 和倫 外山 圭助* 五十嵐かおる** 山根 伸吾**
延藤 卓生** 東 伸宣** 鈴木 満**

東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科 東京医科大学内科* 東葛クリニック**
(平成1年7月29日受付, 同2年6月21日受理)

key words : erythropoietin, renal anemia, iron deficiency anemia

〈要旨〉

腎不全による血液透析 (HD) 療法中の患者の血清 erythropoietin (EPO) 値は一般に低いといわれているが、貧血の一つの指標である血色素との関係で、つまり貧血に比較してどの程度低いのかという報告が少ない。そこで私どもは HD 患者の EPO 値を鉄欠乏性貧血 (IDA) 患者の EPO 値と比較し、血色素量との関係において検討した。また EPO による HD 患者貧血治療の際、血色素量よりみた EPO 投与量の推定をも合わせて検討した。その結果、1. HD 患者 100 名 (うち 2 名は多嚢胞腎にて除外) の EPO 濃度は 11.0 ± 5.3 mU/mL、41 名の IDA 患者では 37.4 ± 118.5 mU/mL、73 名の健常人では 14.9 ± 4.6 mU/mL であった。2. 血色素量と EPO 濃度より得られる関係は IDA 患者では $r = -0.80$, $y = 7,726 e^{-0.63x}$ であり、HD 患者では $r = -0.16$, $y = 14.4 e^{-0.044x}$ で表現され、これらから得られる両疾患群の解離は Hb 濃度が低下するほど広くなるという結果を得た。3. よって、Hb 濃度よりみる HD 患者の血中 EPO 濃度は IDA 患者の EPO 濃度に比較すると著明に低い。今後これらの結果は EPO による HD 患者の貧血治療に役立ち得るものと考える。

Serum erythropoietin titers in hemodialysis patients as estimated from hemoglobin levels

Kazunori Wakasugi, M. D., Keisuke Toyama, M. D.*, Kaoru Igarashi**, Shingo Yamane**, Takuo Nobuto, M. D.**, Nakanobu Azuma, M. D.**, Mitsuru Suzuki, M. D.**

Department of Internal Medicine Immunohematology, Tokyo Medical College at Hachioji; Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College*; Tokatsu Clinic**

Serum erythropoietin (EPO) titers in patients undergoing chronic regular hemodialysis (HD), with iron deficiency anemia (IDA) and in normal adult controls were determined using radioimmunoassay (RIA). The results are summarized as follows : 1. The EPO titers of 100 patients with HD (two cases were excluded due to polycystic kidney) were 11.0 ± 5.3 mU/mL, of 41 patients with IDA were 37.4 ± 118.5 mU/mL and of 73 normal adult controls were 14.9 ± 4.6 mU/mL. 2. Correlations obtained between EPO titers and hemoglobin (Hb) volumes are as follows : IDA : $r = -0.80$, $y = 7,726 e^{-0.63x}$, HD : $r = -0.16$, $y = 14.4 e^{-0.044x}$. The differences between the two disease groups based on these results suggest that the lower the Hb levels, the wider the dissociation tendency. 3. Accordingly, serum EPO levels were found to be markedly lower in HD than in IDA.

はじめに

一般に貧血の発症する要因は、1. 赤血球産生の低下、2. 赤血球寿命の短縮、3. 出血等¹⁾である。腎性貧血の発症機序は多様性であるが、1の赤血球産生の低下によるところが多い、腎における erythropoietin (EPO) の

産生低下と尿毒症物質による造血機能に対する抑制作用、および鉄や葉酸等の造血物質の欠乏による赤血球産生の低下が主たる要因である。また、血液透析 (HD) 療法中の患者では、機械的操作も加わって若干の赤血球寿命の短縮、および失血も関わっていると考えられている。

腎性貧血の血中 EPO 濃度は一般に低いといわれてい

若杉 和倫 東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科
〒193 八王子市館町 1163 (0426-65-5611)

表 1 各種疾患における末梢血と EPO 値

Disease	WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt (10 ⁴ /mm ³)	EPO (mU/ml)
Normal mean	5,807	451	14.0	43	24.1	14.9
(n=73) SD	1,588	44	1.3	4	4.9	4.6
HD mean	5,503	265	7.8	25	18.9	11.0
(n=98) SD	1,733	49	1.3	4	5.3	5.3
IDA mean	6,363	421	10.0	33	27.7	37.4
(n=41) SD	2,616	33	1.2	2	10.2	118.5

Normal：健常人，HD：血液透析，IDA：鉄欠乏性貧血，n：検体数，WBC：白血球，RBC：赤血球，Hb：血色素，Ht：ヘマトクリット，Plt：血小板，EPO：エリスロポエチンにて，mean±SD を表示する。

る²⁾。しかしながら，どの程度低いのかという点については報告されていないようである。

対象および方法

鉄欠乏性貧血 (IDA) 41 名を対照，として健診時の諸検査が正常範囲内で，かつ潜在性の鉄欠乏性貧血のない健常人 73 名，次に腎不全で HD 療法中の患者 100 名を IDA 患者を対照として検討した。なお，検体は全て採血後血清に分離して測定まで -20℃ に保存した。

EPO 測定は雪印乳業生物科学研究所上田正次博士により検討された，¹²⁵I でラベルした recombinant human EPO (50 units/mg 蛋白) を用いて，radioimmunoassay (RIA) 法で測定した³⁾。EPO 測定に供した EPO そのものは 166 個のアミノ酸より構成され，分子量 34,000 dalton の糖蛋白で糖鎖を 30% 含有している。

結果

1. 対象症例の末梢血と EPO 値 (表 1)

健常人 73 名 (検体) の赤血球数は 451 ± 44 (mean±SD) $\times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素量 (Hb) 14.0 ± 1.3 g/dl，ヘマトクリット (Ht) 43 ± 4 %，血小板数 $24.1 \pm 4.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，HD 療法患者 98 名 (検体) では，赤血球数 $265 \pm 49 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 7.8 ± 1.3 g/dl，Ht 25 ± 4 %，血小板数 $18.9 \pm 5.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，IDA 患者は 41 名 (検体) で，赤血球数 $421 \pm 33 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.0 ± 1.2 g/dl，Ht 33 ± 2 %，血小板数 $27.7 \pm 10.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。

2. 各疾患における EPO 値 (図 1)

健常人 73 検体では 14.9 ± 4.6 mU/ml (mean±SD) で，IDA 41 検体では 37.4 ± 118.5 mU/ml と比較的広い分布を示した。また，HD 100 検体では 2 例を除く 98 検体で 11.0 ± 5.3 mU/ml であった。

3. 各疾患の Hb 値と EPO 値の関係 (図 2)

各疾患の Hb 値と EPO 値の関係は HD 患者では EPO 値，Hb 値ともに低い領域に集団として分布する傾向を示し，健常人は EPO 値は低く，Hb 値は正常の領域に分布した。

図 1 各疾患における EPO 値。Normal：健常人，IDA：鉄欠乏性貧血，HD：血液透析，EPO：エリスロポエチン，(n)は検体数。HD の○は多嚢胞腎症にて平均から除外した。よって，HD 98 例の平均±SD と多嚢胞腎 2 例を图示した。

4. IDA 41 名と HD 98 名における Hb 値と EPO 値の関係 (図 3)

IDA 41 名における Hb 値と EPO 値の相関係数は $r = -0.80$ となり， $y = 7,726 e^{-0.68x}$ という逆相関が成り立った。同様に HD 98 名では $r = -0.16$ ， $y = 14.4 e^{-0.044x}$ となった。

5. IDA 41 名と HD 98 名の Ht 値と EPO 値の関係 (図 4)

Ht 値と EPO 値は IDA 41 名では $r = -0.48$ ， $y = 7,052$

図2 各疾患におけるHb値とEPO値。Hb：血色素，EPO：エリスロポエチン，Normal：健常人73例，HD：血液透析100例，IDA：鉄欠乏性貧血41例

図4 IDA患者とHD患者におけるHt値とEPO値の関係。IDA：鉄欠乏性貧血，HD：血液透析，Ht：ヘマトクリット，EPO：エリスロポエチン

図3 IDA患者とHD患者におけるHb値とEPO値の関係。IDA：鉄欠乏性貧血，HD：血液透析，Hb：血色素，EPO：エリスロポエチン

図5 HD 98例におけるHb値とHt値の関係。HD：血液透析，Hb：血色素，Ht：ヘマトクリット

$e^{-0.19x}$ ，HD 98名では $r = -0.11$ ， $y = 12.8e^{-0.0092x}$ ，Hb 値ほど逆相関は良好ではないが，Hb 値とEPO 値の関係同様に Ht 値とEPO 値の関係は図4に示した斜線部分が得られた。

6. HD 98症例におけるHb値とHt値の関係(図5) 一般にHD療法をする診療の場では實際上，Hb値より

Ht値を用いることが多い。そこで，今回のHD症例のHb値とHt値の相関係数を計算した。図5に示すごとく，今回の98症例では $r = 0.96$ ， $y = 3.05x + 0.99$ であった。これらから得られるHb値とHt値の関係では診療の場における程度の問題差は生じないと考えた。

7. IDA患者の回帰曲線から得られるEPO推定値とHD患者におけるEPO実測値(表2)

表 2 IDA 患者の回帰曲線から得られる EPO 推定値と HD 患者の EPO 実測値

Hb (g/dl)	HD の EPO 実測値* (mU/ml)	IDA の回帰曲線から得 られた EPO 推定値 (mU/ml)	HD と IDA の EPO 解離 (mU/ml) 値	HD の Ht-Hb 回帰直線から 得られた Ht 値 (%)
5.4	15.7	257.6	241.9	17.5
5.9	11.3±2.4	188.0	176.7	19.0
6.2	10.5±0.3	155.6	145.1	19.9
6.8	8.6±2.2	106.7	98.0	21.7
7.4	10.5±0.6	73.1	62.6	23.6
7.7	11.3±5.1	60.5	49.2	24.5
8.3	10.2±2.5	44.2	34.0	26.0
8.7	12.7±6.1	32.2	19.5	27.5
9.1	10.7±0.9	25.1	14.5	28.7
9.5	7.2±0.8	19.5	12.3	30.0

* mean±SD, HD：血液透析, IDA：鉄欠乏性貧血, Hb：血色素, Ht：ヘマトクリット, EPO：エリスロポエチン

Hb 値 5.4 g/dl より 9.5 g/dl までの HD 患者の EPO 実測値は 15.7 mU/ml から 7.2±0.8 mU/ml であり, IDA 患者の回帰曲線から得られた EPO 推定値は 257.6 mU/ml から 19.5 mU/ml となり, HD 患者と IDA 患者間の EPO 解離値は 241.9～12.3 mU/ml となった。そして, HD 療法中よく用いられる Ht 値を併記すると 17.5～30.0% となった。

考案

Erythropoietin は腎の近位尿細管細胞より産生され, 糖鎖を除いた分子量は 18,399 dalton で, Jacobs ら⁴⁾と Lin ら⁵⁾によって塩基配列と全アミノ酸配列が報告されている。その作用は赤血球系前駆細胞に働き, 分化増殖を促進させ, 赤血球量を恒常的に保つ⁶⁾。EPO の 80～90% は腎で, 10～20% は主として肝で産生されている⁷⁾と考えられている。

一般に鉄欠乏性貧血患者の EPO 値は Hb 濃度に逆比例して高値であるとされている。Bear ら⁸⁾は simple IDA 18 例の平均 EPO 濃度は Hb 9.1±0.2 g/dl (mean±SE) で 138.0±1.3 mU/ml であったとしている。著者らの IDA 症例では Hb 10.0±1.2 g/dl (mean±SD) で 37.4±118.5 mU/ml であり, IDA 症例の Hb, EPO 濃度による回帰曲線から求めると我々の EPO 値と Bear ら⁸⁾のそれは若干の差がある。

IDA 患者の Hb 濃度より HD 患者の EPO 濃度を推定する報告はみられていない。血中 EPO 量の 80～90% は腎由来の EPO である点を踏まえて, 骨髓造血に障害のない鉄欠乏性貧血を対照として Hb 濃度と必要 EPO の濃度を測定した。その結果, Hb 濃度が低くなればなるほどこの両疾患の EPO 濃度差は広がる。しかし, 腎不全である HD 症例といえども, ごく僅かに EPO 濃度は Hb 濃度が低下することによって上昇することが判明した。

實際上, 日常的には慢性透析療法患者の貧血管理には Ht 値を代用する。そこで今度 HD 症例において, Hb 濃度と Ht 値の関係をみると, $r=0.96$ で $y=3.05x+0.99$ という結果を得た。また, 用いたこれらの試料は透析直前に採血したので, やや Ht 値が患者の水分増量によって低下していると思われる。しかし, $r=0.96$ の相関を得た。

表 2 に HD 患者と IDA 患者の血中 EPO 値を計算した。今後 EPO 治療による HD 患者の貧血に対して EPO 投与量の指標に今回の IDA 患者の Hb 濃度よりみた HD 患者の EPO 推定値の結果は十分に参考になるものと思われる。しかし, IDA 患者の貧血を改善するのにこれだけの量の血中 EPO 濃度が必要だとは考えられない。EPO 濃度にもその活性を示すだけの閾値(抑制値と活性値)が存在すると思われる。

結語

慢性血液透析療法患者, 鉄欠乏性貧血患者, および健常人等の血中 EPO 濃度を RIA 法で測定した。その結果, 1. HD 患者 100 名(うち 2 名は多嚢胞腎にて除外)の EPO 濃度は 11.0 ± 5.3 mU/ml, 41 名の IDA 患者では 37.4 ± 118.5 mU/ml, 73 名の健常人では 14.9 ± 4.6 mU/ml であった。2. 血色素量と EPO 濃度より得られる関係は IDA 患者では $r=-0.80$, $y=7,726 e^{-0.83x}$ であり, HD 患者では $r=-0.16$, $y=14.4 e^{-0.044x}$ で表現され, これらから得られる両疾患群の解離は Hb 濃度が低下するほど広くなるという結果を得た。3. よって, Hb 濃度よりみる HD 患者の血中 EPO 濃度は IDA 患者の EPO 濃度に比較すると著明に低い。今後これらの結果は EPO による HD 患者の貧血治療に役立ち得るものと考えられる。

た。

なお、RIA 法による EPO 測定の指導および多数検体を測定していただいた雪印乳業生物科学研究所上田正次博士に謝意を表します。

文献

- 1) 森下玲児：貧血の病態生理・診断と治療。日本医事新報 3350：3-7，1988
- 2) McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW：Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25：437-444, 1984
- 3) Mizoguchi H, Ohta K, Suzuki T, Murakami A, Ueda M, Sasaki R, Chiba H：Basic conditions for radioimmunoassay of erythropoietin, and plasma levels of erythropoietin in normal subjects and anemic patients. *Acta Haematol JPN* 50：15-24, 1987
- 4) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T：Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313：806-810, 1985
- 5) Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai P-H, Goldwasser E：Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82：7580-7584, 1985
- 6) Taniguchi Y, Sakoda H, Yoshida Y, Uchino H, Ito K：Quantification of hemoglobin content in colonies derived from human early erythroid progenitor cells (BFU-E). *Acta Haematol JPN* 49：1127-1139, 1986
- 7) Fried W：Factors that affect the rate of Erythropoietin production by extrarenal sites. *Ann NY Acad Sci* 554：1-8, 1989
- 8) Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB：Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 66：559-564, 1987