維持透析患者における recombinant human erythropoietin (rHuEPO) 投与と血清トランスフェリンレセプター値の変動

久木田 和丘 高 後 裕^{*5} 高 橋 昌 宏 目 黒 順 一
米 川 元 樹 笠 井 正 晴^{*1} 平 井 春 美^{*2} 加 藤 淳 二^{*3}
池 田 篤^{*4} 新 津 洋 司 郎^{*3} 川 村 明 夫
札幌北楡病院人工臓器・移植研究所外科 同内科^{*1} 北海道大学第1外科^{*2}
札幌医科大学第4内科^{*3} 旭川医科大学第2外科^{*4} 同第3内科^{*5}

key words : 維持透析患者, トランスフェリンレセプター, rHuEPO

〈要旨〉

血清中の可溶型トランスフェリンレセプター (TfR) 値は骨髓内赤血球造血の程度を非侵襲的に知る新しいマーカーである。今回、体内鉄が十分な維持透析患者において、その値を測定し、recombinant human erythropoietin (rHuEPO) 投与下での造血状態を検討した。rHuEPO 非投与でヘマトクリット (Ht) 値 25%未満の群の TfR 値は 346 ± 146 ng/ml で、対照群 910 ± 100 ng/ml および rHuEPO を6か月以上投与し Ht 値が25%以上の群での $1,216 \pm 386$ ng/ml と比較すると有意に低値であった。対照群と rHuEPO 6か月以上投与で Ht 値 25%以上の群では有意差を認めなかった。rHuEPO 非投与群に適切な量の rHuEPO を投与することにより Ht 値および TfR 値は上昇し、検査開始時 rHuEPO 投与群と有意差のあった Ht 値は12週で、TfR 値は8週で有意差を認めなくなった。以上より、erythropoietin (EPO) 不足である症例は体内鉄が充分でも TfR 値および Ht 値が低い。適切な量の rHuEPO の投与により TfR 値および Ht 値が上昇する。従って腎性貧血患者においても TfR 値の測定は非侵襲的な骨髓造血の指標として、また rHuEPO 投与の目安として有用であると考えられた。

Periodic change in serum transferrin receptor in maintenance hemodialysis patients receiving rHuEPO

Kazutaka Kukita, Yutaka Kohgo^{*5}, Masahiro Takahashi, Jun-ichi Meguro, Motoki Yonekawa, Masaharu Kasai^{*1}, Harumi Hirai^{*2}, Junji Katoh^{*3}, Atsushi Ikeda^{*4}, Yojiro Niitsu^{*3}, Akio Kawamura

Department of Surgery, Department of Internal Medicine^{*1}, Sapporo Hokuyu Hospital ; Artificial Organ & Transplantation Hospital, First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine^{*2}, Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College^{*3}, Second Department of Surgery^{*4}, Third Department of Internal Medicine^{*5}, Asahikawa Medical College

Serum transferrin receptor (TfR) is a new index allowing non-invasive evaluation of bone marrow erythropoiesis. We measured serum TfR levels in maintenance hemodialysis patients, whose body iron stores were sufficient, under conditions of receiving and not receiving recombinant human erythropoietin (rHuEPO). TfR values of those not receiving rHuEPO (A group : n=5, hematocrits (Ht) lower than 25 %), those receiving rHuEPO longer than 6 months (B group : n=5, Hts higher than 25 %) and controls (n=11) were 346 ± 146 ng/ml, $1,216 \pm 386$ ng/ml and 910 ± 100 ng/ml, respectively. TfR values were significantly lower in group A than in group B ($p < 0.003$) and controls ($p < 0.001$). TfR values in group B and controls were not significantly

different. Ht and TfR values were elevated after administration of rHuEPO in group A, such that by 12 weeks and 8 weeks, respectively, Ht and TfR had reached levels not significantly different from those of group B. In conclusion, even though body iron stores may be sufficient, if the erythropoietin (EPO) level is insufficient in hemodialysis patients, TfR and Ht values will be low. They will, however, rise after rHuEPO administration. TfR measurements in renal anemia patients are useful for non-invasively evaluating erythropoiesis and as an indication of the effectiveness of rHuEPO administration.

緒言

トランスフェリンレセプター (TfR) は主に赤芽球系細胞の細胞分裂やヘモグロビン合成に対応するため細胞表面に発現し¹⁾, トランスフェリンと結合した鉄イオンは、この TfR を介して細胞内に取り入れられる²⁾. その TfR の一部は細胞外へも流出するため、血清中での測定が可能である³⁾. TfR 値は年齢・性による差はなく⁴⁾, 培養系の赤血球造血においてはインターロイキン-3 と erythropoietin 存在下の赤芽球分化の過程でその発現が増強する⁵⁾. ところで血清 TfR の増減は組織鉄量と赤芽球量の両者を反映し、非侵襲的な造血の指標となることが報告されてきている⁶⁾.

一方、腎性貧血患者では、その治療に遺伝子組み換え recombinant human erythropoietin (rHuEPO) が用いられるようになってきた。そこで、我々は腎性貧血を合併し、かつ貯蔵鉄量が充分存在する維持透析患者で rHuEPO 使用前後における血清 TfR を測定し、その造血状態を検討した。

対象と方法

透析歴1年から18年の維持血液透析患者で、鉄飽和度30%以上かつフェリチン100 ng/ml以上の体内鉄が充分と考えられる症例10例を対象とした。いずれも相対的 rHuEPO 欠乏以外に貧血の原因となる疾患はなかった。それらを、I群(5例): rHuEPO 未投与群: ヘマトクリット (Ht) 値25%未満と、II群(5例): 6か月前より rHuEPO を投与していた群: Ht 値25%以上に分けた。あらかじめ両群の Ht 値、血清フェリチン値および血清 TfR 値を測定した後、両群とも Ht 値30%を目標として rHuEPO 投与を行い、適宜増減あるいは中止した。また、rHuEPO 投与中に鉄飽和度が30%以下あるいはフェリチンが100 ng/ml以下となった時には、体内鉄の不足と考え造

血に必要な貯蔵鉄量の回復を図るため鉄剤の静注を行った。rHuEPO 投与開始前および開始後2, 4, 6, 8, 12週目で採血を行い、Ht 値と血清 TfR 値を測定し、それらをI, II群間の検査各時期で比較した。TfR 値の対照は健常成人16名とした。血清 TfR 値の測定は、新たに開発したサンドイッチエンザイムイムノアッセイ法で行った⁶⁾。結果は平均±標準偏差で表し、統計学的有意差の検定には Student's *t* test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

表に対象症例の年齢、性、初回検査時の Ht 値、鉄飽和度、血清フェリチン値および血清 TfR 値を示す。I群の5例の Ht 値は20.0~24.0% ($23.1 \pm 1.7\%$)、II群の5例の Ht 値は27.9~37.8% ($31.7 \pm 4.1\%$) で $p < 0.003$ で有意の差を示した。鉄飽和度はI群で31.1~40.7% ($36.7 \pm 3.5\%$)、II群で31.6~55.3% ($39.0 \pm 8.6\%$) とII群でやや高値であったが有意差を認めなかった。血清フェリチン値は両群でいずれの症例も100 ng/ml以上で有意差なく、体内貯蔵鉄の低下を認めなかった。血清 TfR 値は、I群で250~580 ng/ml (346 ± 146 ng/ml)、II群で700~1,900 ng/ml ($1,216 \pm 386$ ng/ml) と $p < 0.003$ で両群に有意差を認めた。健常人血清 TfR 値の分布は、本測定系では 910 ± 100 ng/ml であった。図1に、健常人、I群およびII群の初回検査時の血清 TfR 値を示す。対照群とI群、I群とII群で各々 $p < 0.001$, $p < 0.003$ と有意差を認め、I群での TfR が有意に低値であった。対照群とII群では有意差はなかった。

図2に、I群およびII群の Ht 値の推移を示す。I群では rHuEPO 投与開始後2週より、Ht 値の上昇を認め平均最低値23.1%から29.6%まで上昇した。一方II群では平均最低値31.7%から最高値34.5%までゆるやかに増減していた。両群の

表 対象症例における検査値

	症例	年齢	性	Ht (%)	鉄飽和度 (%)	フェリチン (ng/ml)	TfR (ng/ml)
I 群 rHuEPO 未投与群	1.	64	F	24.0	36.6	220	250
	2.	73	M	23.5	31.1	140	580
	3.	48	M	24.0	40.7	150	400
	4.	56	M	24.0	37.0	160	250
	5.	45	M	20.0	38.1	380	250
平均±SD				23.1±1.7	36.7±3.5	210±100	346±146
II 群 rHuEPO 6 か月 以上投与群	1.	71	F	30.7	55.3	570	1,900
	2.	60	F	37.8	32.1	140	1,180
	3.	37	F	28.6	37.8	370	700
	4.	58	M	33.6	38.3	140	1,150
	5.	42	M	27.9	31.6	250	1,150
平均±SD				31.7±4.1	39.0±8.6	294±162.1	1,216±386

図 1 初回検査時の TfR

図 2 Ht の推移

* 1 $p < 0.003$, * 2 $p < 0.005$, * 3 $p < 0.01$,
* 4 $p < 0.05$, * 5 N. S.

Ht 値は初回検査時 $p < 0.003$ から 10 週後 $p < 0.05$ まで有意差を認めたが、12 週後では有意差を認めなかった。

図 3 に rHuEPO 投与後の血清 TfR 値の推移を示す。I 群では rHuEPO 投与後 8 週までほぼ直線的に増加し 692 ± 410 ng/ml と最高値となり、10 週で 658 ± 378 ng/ml、12 週で 584 ± 379 ng/ml であった。II 群では開始時より 12 週まで最低 990 ± 375 ng/ml から最高 $1,216 \pm 386$ ng/ml の値を変動しており、いずれも 1,000 ng/ml 以上であった。I、II 群間の TfR 値は初回検査で $p < 0.003$ から 6 週 $p < 0.05$ まで有意差を認めたが、8 週以降は有意差を認めなかった。

図 3 TfR の推移

* 1 $p < 0.003$, * 2 $p < 0.03$, * 3 $p < 0.05$,
* 4 N. S.

考察

腎性貧血の治療には rHuEPO が用いられるようになり、従来困難であった貧血の改善が大部分の症例で得られつつある。その際のメルクマールとして Ht 値を 30%程度に維持することが生理的に妥当といわれているので^{7,8)}、この 30%を Ht 値の目標として rHuEPO の投与量の調節を行っているのが我々を含めた多くの施設での現状である。今回の症例は I 群で Ht がすべて 25%未満であり、いずれも rHuEPO に良く反応し Ht の上昇をみた。一方、II 群は rHuEPO が投与され最低 Ht が 27.9%であり、造血は一定程度以上良好に行われている症例群と考えられる。

最近 rHuEPO の投与と造血状態の観察に TfR の測定が有望視されてきているが、実際どのような場面で有用なのかを知ることは重要である。今回の検討では、初回検査時 I、II 群間の Ht 値は有意差をもって II 群が高値であり、I 群と比べて II 群での造血の旺盛さを窺わせる。また、TfR 値も有意に II 群が高値であった。

経時的な推移をみると、I 群では TfR 値は 10、12 週でやや低下するものの Ht 値、TfR 値ともに両群で上昇し、初回検査時には I、II 群間で両者とも有意差をもって II 群が高値であったものが Ht 値で 12 週、TfR 値で 8 週には有意差を認めなくなっている。すなわち、体内鉄が充分量を有する症例でも適切な EPO 量がなければ骨髓造血が刺激されず、従って赤芽球系細胞の増加がなく TfR 値も低値のままであるが、適切な rHuEPO の投与により、それらは増加し、Ht 値の上昇となることが示唆された。

TfR 値は各種血液疾患で多様であるが⁹⁾、体内鉄が充分量である腎性貧血では EPO 不足の時に低値をとり、EPO が Ht 値の上昇に働く適切な量である場合は健常人と同程度の値を示すものと考えられた。

結語

体内鉄が充分である維持透析症例において

TfR 値を測定した。EPO 不足である症例では TfR も低値で適切な量の rHuEPO を投与することにより TfR は上昇し、健常人と同程度の値を示した。維持透析症例においても TfR 値測定は非侵襲的な骨髓造血状態の把握に有用であり、また rHuEPO 投与の目安にもなりうると考えられた。

本論文の要旨は第 38 回日本透析療法学会総会 (1993 年：幕張) において発表した。

文献

- 1) Jandl JH, Katz JH : The plasma-to-cell cycle of transferrin. J Clin Invest 42 : 314-326, 1963
- 2) Kohgo Y : Structure of transferrin and transferrin receptor. Acta Haematol Japan 49 : 1627-1634, 1986
- 3) Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I : Circulating transferrin receptor in human serum. Br J Haematol 64 : 277-281, 1986
- 4) Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, Hirayama M, Numata T, Nishisato T, Urushizaki I : Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. Blood 70 : 1955-1958, 1987
- 5) 高後 裕, 近藤 仁, 平山眞章, 対馬伸泰, 伊藤克礼, 新谷直昭, 藤川幸司, 宮崎 悦, 新津洋司郎 : 赤血球の分化増殖過程における transferrin receptor 発現と血中遊離. 臨床血液 32 : 580-586, 1991
- 6) 高後 裕, 西里卓次, 近藤 仁, 加藤淳二, 対馬伸泰, 福島 誠, 松本修二, 新津洋司郎, 漆崎一朗 : Radioimmunoassay 法における血中 immunoreactive transferrin receptor の証明. 医学のあゆみ 136 : 967-968, 1986
- 7) 平沢由平 : rHuEPO と運動機能. 臨床透析 5 : 929-935, 1989
- 8) Frei U, Nonnast-Daniel B, Koch KM : Erythropoietin and hypertension. Klin Wochenschr 66 : 914-919, 1988