慢性透析患者における網赤血球ヘモグロビン 含量 (CHr) 測定の意義

岡野 裕子 土谷 健 安藤 稔 寺村 正尚^{*1}
二瓶 宏

東京女子医科大学第4内科 同臨床検査科^{*1}

key words : 網赤血球ヘモグロビン含量, 機能的鉄欠乏, トランスフェリン飽和率, rHuEPO, 血清トランスフェリン・レセプター

〈要旨〉

赤血球レベルでの鉄欠乏状態を的確に把握しうる指標として注目されつつある網赤血球ヘモグロビン含量 (content of reticulocyte hemoglobin : CHr) を透析患者で測定し, その診断的有用性, 臨床的応用性に検討を加えた。当院および関連施設の透析患者 265 名を対象として採血し, CHr, ヘマトクリット (Ht), トランスフェリン飽和率 (TSAT), および従来の鉄指標を同時に測定した。まず, TSAT が 20%未満および血清フェリチン値 100 ng/ml 未満の症例を鉄欠乏状態と定義し, 透析患者における CHr による鉄欠乏診断のための基準値を統計的に算定した。また, 鉄欠乏性貧血と診断された症例の鉄補給時の CHr と Ht の動態も同時に観察した。rHuEPO (recombinant human erythropoietin) 使用 HD 患者の平均 CHr は 32.4 ± 2.1 pg, rHuEPO 不使用 HD 患者の平均 CHr は 31.7 ± 2.4 pg, rHuEPO 使用 CAPD 患者では 32.0 ± 2.0 pg であり, HD 患者の CHr は TSAT, 血清トランスフェリン・レセプター (sTfR) 値と相関した。rHuEPO 使用 HD 患者の鉄欠乏の基準値を 32.2 pg とすると, 診断感度は 73.8% で特異度は 75.5% であった。CHr により鉄欠乏状態と判断された症例は鉄剤投与 (週 1 回, 40 mg 投与) によく反応し, 2 か月以内に CHr (17 人中 14 人) および Ht (17 人中 13 人) に上昇が認められた。これにより, 患者群の総 rHuEPO 使用量は平均値で約 24 IU/kg/週減少した。また, 単位 CHr (1 pg) の上昇に必要な平均鉄補充量は約 200 mg であった。CHr は Ht と同時に自動測定でき, リアルタイムに透析患者の貧血と赤血球レベルでの鉄欠乏の状態を把握できる鋭敏な指標である。そしてその簡便性ゆえに経時的变化のモニターへの応用や拡張性 (EPO 投与量の調節, 鉄投与量の予測) で優れていると考えられる。

Concentration of reticulocyte hemoglobin in dialysis patients : A reliable tool for determination of iron deficiency and of iron supplement amount

Hiroko Okano, Ken Tsuchiya, Minoru Ando, Masanao Teramura^{*1}, Hiroshi Nihei

Department of Medicine IV, Department of Clinical Laboratory^{*1}, Tokyo Women's Medical University

The evaluation of iron deficiency in dialysis patients provides critical information for adequate recombinant human erythropoietin (rHuEPO) treatment. Recently, hemoglobin concentration in reticulocytes (CHr) has been available as a reliable measure of iron status on an erythropoietic basis. First, we measured CHr and compared it with conventional iron parameters such as serum ferritin levels, transferrin saturation (TSAT) and serum soluble transferrin receptor (sTfR) levels to clarify the accuracy of CHr for diagnosis of iron deficiency in dialysis patients. Secondly, we tested the changes in CHr during iron supplement treatment in iron-deficient HD patients to see if this marker is a prospective and sure indicator of determination for iron supplementation. The patients under chronic dialysis treatment (234 ; HD, 31 ; CAPD) and the age-matched 53 healthy subjects were examined. Iron deficiency was defined as TSAT less than 20%. Conventional parameters of red blood cells and CHr were measured with ADVIA 120 auto analyzer (Bayer Medical, USA). Levels of sTfR were measured

岡野 裕子 東京女子医科大学第4内科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 (03-3353-8111)
Hiroko Okano Fax 03-3356-0293

[受付 : 平成 12 年 8 月 14 日, 受理 : 平成 12 年 12 月 22 日]

by an ELISA kit. Mean CHr was 32.4 ± 2.1 pg in the patients with rHuEPO and 31.7 ± 2.4 pg in those without rHuEPO treatment, and 32.0 ± 2.0 pg in CAPD patients with rhEPO therapy. CHr significantly correlated with TSAT and sTfR in HD patients. A cut-off value of CHr to define iron deficiency was set by 32.2 pg and its sensitivity and specificity were 73.8% and 75.5%, respectively. Supplement of iron to the patients with low CHr and Ht significantly increased hematocrit (Ht), resulting in a decrease in the weekly rHuEPO amount required. In addition, one pg elevation of CHr was achieved by approximately 200 mg of iron supplement. In conclusion, CHr, with which Ht is simultaneously measured, is a sensitive and specific marker of iron status in dialysis patients. A CHr value under 32.2 pg indicates the absolute iron deficiency for erythropoiesis. The prospective iron supplement for correction of iron deficiency (anemia) may be feasible using the measurement of CHr.

はじめに

腎機能低下に伴う貧血は腎性貧血と定義され、その主因は腎でのエリスロポエチン産生障害に起因することとは周知の事実である。腎性貧血は透析患者において、多量、頻回の輸血が必要とされ肝炎などの感染症、鉄の沈着による臓器障害、皮膚の色素沈着など、QOLを著しく損なうものであった。

しかしながら、1985年エリスロポエチン(EPO)の遺伝子クローニングの成功により、ヒト組み換え型エリスロポエチン(rHuEPO)が作製され、わが国においては1990年から透析患者に対し、1994年から保存期腎不全患者に対しても使用が開始され多大な成果をもたらした¹⁻³⁾。以後約10年の使用経験を経て、血圧の上昇やrHuEPO不応性の病態などいくつかの臨床上的の問題点がクローズアップされるようになった。特にrHuEPOに対する反応が不良の症例は治療上重要な問題である。体内鉄欠乏による有効造血の低下、出血性疾患、慢性感染症、悪性腫瘍の合併などが原因としてあげられる⁴⁾。さらに、最近では併用薬剤、特にアンギオテンシン変換酵素阻害剤による催貧血作用、抗rHuEPO作用が注目されている⁵⁾。なかでも、最も高頻度に認められるのは鉄欠乏で、このことは改めて腎性貧血における診断、治療に際して、鉄代謝の動態把握の重要性が見直されることとなった。

rHuEPO治療では赤血球新生が亢進するため、単純な貯蔵鉄の減少に加えて、骨髓への貯蔵鉄の輸送が間に合わないという現象(いわゆる機能性鉄欠乏)が生じるとされている。これは、臨床的には、鉄、フェリチンなどの既存の鉄動態の指標が正常にもかかわらず、rHuEPOに対する反応が不良になった場合に認められ、ヘモグロビン量の減少した低色素性赤血球が産生されることになる⁶⁻⁸⁾。このため、血清上の鉄の指標ではなく、新たに産生された赤血球の鉄含量を測定することが、機能性鉄欠乏の最も良い評価と考えられる。本研究では、透析患者において、赤血球レベルで

の鉄過不足評価の指標である網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)を従来の間接的鉄代謝の指標と比較し、その有用性と臨床応用への可能性を検討した。

I. 対象および方法

血液のサンプリングに際しては、測定の内容、結果の処理、統計的算出などの方法につき説明し informed consentを得た。

対象は、当院および関連施設の維持透析患者で、血液透析(HD)患者234名、腹膜透析(CAPD)患者31名。平均年齢は、HD患者 57.1 ± 12.9 歳、CAPD患者 51.9 ± 10.1 歳であった。このうち、rHuEPO使用例は、HD患者175名で、59名は非使用でHt値が維持できている患者群であった。CAPD患者は全例で1から2週に1回rHuEPOの皮下投与を受けていた。透析歴は、HD 13.2 ± 7.9 年、CAPD 3.6 ± 2.4 年であった。各症例は少なくとも過去1か月間および測定時点で鉄剤の投与、輸血を受けていない。HD患者の原疾患は慢性糸球体腎炎131名、糖尿病29名、妊娠中毒症13名、囊胞腎11名、腎硬化症11名、慢性腎盂腎炎5名、血管炎由来5名、ループス腎炎4名、膀胱尿管逆流2名、水腎症2名、痛風腎2名、尿細管性アシドーシス1名、偽性バーター症候群1名、海綿腎1名、低形成腎1名、不明15名であり、CAPD患者の原疾患は、慢性糸球体腎炎15名、糖尿病2名、妊娠中毒症1名、慢性腎盂腎炎1名、低形成腎1名、アルポート症候群1名、不明10名であった。明らかな出血性疾患、慢性感染症、悪性腫瘍などの貧血のパラメーターに影響を与えられとされる疾患を有する患者は対象外とした。貧血のない年齢、性別比を一致させた健常人53名の血清フェリチン、低色素赤血球パーセント(%HYPO)、トランスフェリン飽和度(TSAT)、可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)、CHrを測定し参考値とした。

採血は週初めの透析開始前に施行した。CAPD患者では月1回の定期外来受診日に採血を行った。静脈血をEDTA採血管でサンプリングしたものを、末梢血

球数算定に用いた。また血清は -80°C で凍結保存し、フェリチン、血清鉄(Fe)、トランスフェリンの測定に、また一部をsTfRのキットでの測定に用いた。Fe、フェリチン、総鉄結合能、トランスフェリン値は院内の自動分析装置で測定し、TSATを算出した。また、Hb濃度が 28 pg/dl 以下の赤血球が全体に占める割合を%HYPOとして、10%以上認められる場合を鉄欠乏の指標として用いられることがあり⁹⁾、今回CHrとの相関を検討した。

National Kidney Foundation : DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) の Clinical Practice Guidelines-Anemia of Chronic Renal Failure を参考に、TSAT が20%未満および血清フェリチン値 100 ng/ml 未満の症例を鉄欠乏状態と判断した¹⁰⁾。

網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) の測定

CHr は、赤血球を等容積球状化後、オキサジン 750 により網赤血球内 RNA を染色し、フローサイトメトリの原理を利用して、血球内のヘモグロビン濃度と含量を測定した¹¹⁾。実際は、総合血液学検査装置 (ADVIA-120, Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY) を用いて、CHr およびヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht) の各指数を同時に測定した。

血清 sTfR の測定

ELISA 法を用いて測定した (E プレート TfR 栄研, 栄研化学)。TfR 抗体固相化プレートの各 well あたり $100\text{ }\mu\text{L}$ の標準液もしくは101倍希釈の血清サンプルを入れ、 25°C で1時間インキュベートした。各々のwellを吸引し洗浄、各wellにhorseradish peroxidase conjugated TfR 抗体 $100\text{ }\mu\text{L}$ を加え、再び 25°C で1時間インキュベートし、フェニレンジアミンで発色させ、反応停止後、その吸光度を 492 nm filter の microplate reader で測定した。

統計

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。2群間有意差の検定は対応のないtwo-tailed Student's *t* test で行い、 $p<0.05$ を有意とした。また、鉄剤投与によるCHrとHtの反応性については対応のあるtwo-tailed Student's *t* test を行い同様の *p* 値を有意とした。

II. 結 果

1. 基礎的数値

各群の貧血および鉄代謝の指標を表1に示す。rHuEPOを使用しないHD患者群でHb、Htともに高値を示した。Feおよびフェリチン値はCAPD群で有意に高値で、TSATも $30.5\pm 13.2\%$ と3群の中で

最も上昇が認められた。%HYPOはrHuEPO未使用のHD群で $6.0\pm 6.1\%$ と上昇していた。sTfRはrHuEPO未使用のHD群で、 $1730.5\pm 891.6\text{ ng/ml}$ と有意に高値であった。各群のCHrは、それぞれrHuEPO使用HD群で 32.4 ± 2.1 、未使用群で 31.7 ± 2.4 、CAPD患者群 $32.0\pm 2.0\text{ pg}$ とやはりrHuEPO未使用のHD群で有意に低値であった ($p<0.05$)。健康人での測定値は、それぞれ血清フェリチン $117.3\pm 107.5\text{ ng/ml}$ 、%HYPO $0.5\pm 0.5\%$ 、TSAT $34.1\pm 12.4\%$ 、sTfR $951.3\pm 317.4\text{ ng/ml}$ 、CHr $32.5\pm 1.4\text{ pg}$ であった。

HD患者群で鉄欠乏と診断される群では、CHrは $30.7\pm 2.4\text{ pg}$ ($n=65$) で、鉄欠乏のない群 ($33.3\pm 1.7\text{ pg}$, $n=110$) と比較して有意に低値であった ($p<0.001$)。この際、Htの値は両群で差は認められなかった (32.5 ± 4.1 vs. $32.5\pm 3.5\%$, NS)。さらにCHrとHtとの間にはHD患者、CAPD患者両群ともに有意な相関は認められなかった。

2. CHr と各種パラメーターとの相関

rHuEPO使用、未使用で分けたHD患者でのCHrと各種パラメーターとの相関関係を図1に示す。血清フェリチンとCHrは、EPO使用群のみ相関が認められた (EPO使用群, $r=0.337$; $p<0.0001$, EPO未使用群, $r=0.136$; $p=0.319$)。一方、TSATとは両者とも良好な相関が認められ (EPO使用群, $r=0.535$, EPO未使用群, $r=0.500$)、%HYPOとは両者とも負の相関がみられた。さらに、sTfRとは、 $r=-0.371$ および $r=-0.449$ と両者において負の有意な相関がみられた。CAPD患者においては、フェリチン、sTfRとは相関がみられず、TSATとの間には、 $r=0.509$, $p<0.0042$ と有意相関が認められた (図2)。

3. 感受性と特異性

CHrの信憑性を評価する目的で、従来から最も汎用され、National Kidney Foundation : DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) でも採用されている、TSATが20%未満および血清フェリチン値 100 ng/ml 未満の症例を鉄欠乏状態として、鉄欠乏の診断のCHrを 32.2 pg に設定とすると、その診断感度は73.8%、特異度は75.5%であった (表2)。CHrのカットオフ値を31.5, 32.0, 32.5 pg とすると、それぞれ感度は61.5, 69.2, 78.5%となったが、特異度は87.3, 81.8, 68.2%となった。

4. CHr と Ht の散布状況

CHrとHtにより分類した患者群の散布を図3に示す。rHuEPO投与時の目標値とされるHt30%と鉄欠乏のCHrのカットオフ値である 32.2 pg で分類す

表 1 正常人および透析患者の特徴および血算，鉄代謝の指標

	Controls n=53	HD EPO(+) n=175	HD EPO(-) n=59	CAPD n=31
age	47.9±9.9	57.1±12.9**	57.2±9.2**	51.9±10.1▲
dialysis duration (years)		12.3±7.6	16.1±8.0†	3.6±2.4▲▲
Mean rHuEPO dose (U/kg/week)		91.4±58.0		
Hb (g/dl)	14.8±1.4	9.9±0.9**	11.2±1.6***†	9.9±1.8**
Ht (%)	44.5±3.9	31.2±2.7**	35.8±4.3***†	30.4±5.9**
Fe (μg/dl)	116.5±33.4	60.1±24.3**	67.9±42.2**	88.0±37.2*▲
Ferritin (ng/ml)	117.3±107.5	125.8±262.6	129.8±374.0	160.5±155.4
TSAT (%)	34.1±12.4	24.7±12.2**	22.8±12.7**	30.5±13.2▲
%HYPO (%)	0.5±0.5	3.6±4.3**	6.0±6.1***†	ND
sTfR (ng/ml)	951.3±317.4	1151.5±379.9*	1730.5±891.6***†	1000.8±334.8
CHr (pg)	32.5±1.4	32.4±2.1	31.7±2.4	32.0±2.0

Control vs : **p<0.0001, *p<0.05

ND ; not determined

HD EPO(+) vs CAPD : ▲▲p<0.0001, ▲p<0.05

HD EPO(+) vs EPO(-) : ††p<0.0001, †p<0.05

図 1 HD 患者の CHr と各種鉄代謝のパラメーターとの相関関係。
a) CHr と ferritin, b) CHr と TSAT, c) CHr と %HYPO,
d) CHr と sTfR.

ると図右上が鉄欠乏もなく Ht も目標値にある群，左上が Ht は十分であるが鉄欠乏があり，右下は鉄欠乏はないが Ht が目標を下回る群で，左下が Ht，鉄とも

に低値であり，この両群は rHuEPO が不足していると考えられた。

図 2 CAPD 患者の CHr と各種鉄代謝のパラメーターとの相関関係。
a) CHr と ferritin, b) CHr と TSAT, c) CHr と sTfR.

表 2 rHuEPO 使用中の HD 患者における鉄欠乏に対する CHr の感受性と特異性

	TSAT < 20% および血清 Ferritin < 100 ng/ml	TSAT ≥ 20%
CHr ≤ 32.2 pg	48	27
CHr > 32.2 pg	17	83
Sensitivity = 73.8% Specificity = 75.5%		

5. 鉄剤投与に対する CHr と Ht の反応性

上記 3, 4 のデータに基づき CHr と Ht により鉄欠乏貧血と診断された患者群に鉄剤として、含糖酸化鉄 (フェジン®) 40 mg を週 1 回透析時に投与した際の CHr と Ht の変化を 2 か月間で比較した結果を図 4 に示した。鉄剤投与後に図 4 a から b へと移行がみられ、鉄剤投与のみで (rHuEPO の増量なしに) 鉄欠乏性貧血の患者は減少した (図 3 の右上群の増加)。具体的には投与前の CHr は平均 30.7 ± 1.8 pg から 31.6 ± 1.6 pg ($p < 0.05$), Ht で $28.6 \pm 2.3\%$ から $30.2 \pm 2.1\%$ ($p < 0.05$) と上昇が認められた。総 rHu-

図 3 HD 患者の CHr と Ht の散布図

EPO 投与量の使用量も 83.0 U/kg 体重/週から 59.4 U/kg 体重/週と, 23.6 U/kg 体重/週ほど減量できた。また, これらの症例のデータから CHr を 1 pg 上昇さ

図 4 CHr と Ht の散布に対する鉄剤投与の影響

せるのに必要なフェジン量は、平均値で約 200 mg であった。

III. 考 察

臨床の現場において rHuEPO に対する反応が不良になった場合、様々な要因が考えられるが最も高頻度に認められるのが絶対的、機能的鉄欠乏により引き起こされる造血の低下である。鉄欠乏は rHuEPO 不応性とまで定義されずとも、実際には、rHuEPO 投与中に次第にヘマトクリット値の低下などにより気づかれることが多い。多くは、rHuEPO による造血亢進に伴う鉄の消費に起因するが、一部透析回路内への残血や採血量も関与する。通常、血清鉄、総鉄結合能、鉄飽和率、フェリチン値、などが体内鉄の動態の指標として用いられるが、頻回に測定できる項目でないものもあり、貧血の進行と必ずしもリアルタイムに情報が得られるわけでもなく十分とはいえない状況である。また、絶対的な貯蔵鉄の不足に加えて、rHuEPO 投与による急速な造血能の亢進は骨髓への鉄輸送が間に合わず機能的な鉄欠乏を生じる^{6,7)}。この場合には、従来の鉄の指標では動態を反映し得ない欠点がある。

網赤血球は末梢血中に約 1 日存在する幼弱赤血球で、新たに産生された赤血球のヘモグロビン濃度の良い指標である。従来、網赤血球の正確な測定が困難であったが、最近幼弱球内に残る RNA 成分を色素染色することにより、フローサイトメトリーを用いて選択

的に同定することが可能となってきた¹¹⁾。これをもとに網赤血球のヘモグロビン含量が測定可能となり血色素が減少した赤血球の産生が容易に判別されうようになった^{12,13)}。こうした血液学上の技術的進歩を背景に従来の鉄代謝の指標に加えて、最近、米国を中心に透析患者での CHr の測定が注目されてきている。末梢血中に認められる幼弱な赤血球の鉄含量の直接的な定量 (CHr) は、現時点での造血のための鉄動態を最も直接的に把握しうる指標と考えられている^{14~17)}。CHr は基本的に赤血球の平均赤血球血色素量 (MCH) と同等の指標であり、表 1 の正常人と透析患者での血清鉄値と CHr の値を見比べると、血清鉄 50~100 $\mu\text{g/dl}$ で CHr は 32 pg 前後に対応している。かなり広い range の鉄の値が対応しているが、あくまで有効な造血に用いられた鉄の動態に鋭敏であり、必ずしも血清鉄との密接な相関はない。CHr の下方への移動は比較的鉄の欠乏に伴う傾向があるが、その上限に関しては、鉄の需要が満たされたレベルで頭打ちとなり、正常人では 34~35 pg である (未発表データ)。以上のような特質をもとに、今回、本邦における慢性維持透析患者での鉄動態と貧血に関する新しい情報を得るための端緒として、CHr と各種鉄代謝パラメーターとを比較検討し、鉄欠乏の診断の感度と特異度を検討した。

当院の透析患者群での CHr 値は 32.2 ± 2.2 pg であり、米国で報告されている 28.6 ± 1.6 pg よりも高値を示した¹⁴⁾。これは、透析をめぐる医学的、社会的環境の相違もさることながら、CHr 測定に用いている血算自

動算定機の機種の違いによるものが大きいと考えられる^{12,13)}。また、Htが維持されていてもCHrの低下している例が少なからずあることは、Htの値だけでは機能的鉄欠乏状態を未然に予知できないことを意味している。このため、CHrと従来の鉄代謝の指標との相互関係を検討した。

図1, 2に示したが、CHrと各鉄代謝の指標との相関はおおよそ良好なものであった。特に、HD患者ではよい相関関係がみられたが、CAPD患者では、鉄欠乏の基準に掲げたTSATとは有意な相関が認められた。CAPD患者は比較的鉄、フェリチン値が高く、体内鉄が多い場合にCHrとの相関が必ずしも良くない可能性が考えられた。フェリチン、TSATについては保険医療上からも頻回に測定が可能な因子とは言い難く、さらに鉄の動態のみでなく、栄養状態による変動¹⁸⁾、炎症反応などに影響を受ける急性の反応性物質としての側面も持っている¹⁹⁻²¹⁾。%HYPOは、低色素性血球の全血球数に占める割合で、鉄動態の直接的指標として用いられるが、成熟赤血球の寿命が長いことから長期に経過した鉄動態についての情報となる^{11,22)}。TfRは、おもに骨髓中の赤芽球細胞上にあり、細胞の鉄含量により、その発現が調節される²³⁾。可溶性TfRはTfRのN末端の約100アミノ酸が欠失した蛋白で、血清中ではトランスフェリンと結合して複合体として存在する。sTfRは鉄代謝の指標として注目されており、組織におけるTfRの発現とトランスフェリンの取り込みにより増減する。鉄欠乏状態では高値を、過剰になると低下を示す^{24,25)}。しかしながら、造血が亢進する状況では赤芽球が増えるのに伴いTfRも増加することになる。このためその変化にparadoxicalな変化を含むのが難点といえる。ただ、sTfRの測定法が確立されてきており²⁶⁾、本邦でも水口ら²⁷⁾のsTfRの透析患者における鉄欠乏の診断における有用性の報告がある。今回の検討でも、各鉄の指標、CHrとの相関も良好で、sTfRは一つの優れた鉄代謝の指標と考えられる。

今回、CHrの診断的意義、有用性を検討するために、CHr 32.2 pgをcut off値とすると73.8%という感度と75.5%の特異度が認められた。これは、以前の血清フェリチンや²⁸⁾、TSATを単独で用いた報告よりもバランスがとれていると考えられた²⁹⁾。透析患者での鉄欠乏の判定は透析回路への血液の喪失、輸血やrHuEPOの投与、血清鉄、フェリチン値が広い範囲に分布することなどの影響により、しばしば絶対的な指標の設定が困難である。しかしながら、CHrは新しい指標であり、その関連する情報も限られているため、統計学的評価や信憑性を問うのには従来から用いている指

標、もしくは何らかの標準を対象に比較を行う必要がある。このため、今回は、一般での汎用性とDOQIのガイドラインにも採用されているTSAT、血清フェリチン値の両者を判断基準とし検討を行った。以上のstudy limitationを踏まえ、さらに他のパラメーターとCHrによってなされる診断との相関の比較からも、やはり新生される赤血球の直接的な鉄の測定であり、迅速にHtとの同時測定が可能な点で、今後透析時の新しい確実で、簡便な指標として第一選択となりうる可能性が推測された。

絶対的にせよ機能的にせよ鉄欠乏がrHuEPOに対する反応性が不良になった原因と考えられた場合は鉄剤の投与が必要となる。しかしながら、しばしば透析患者では、血清フェリチン値が高値を示す症例も多く、蓄積した鉄に対しキレート剤を使用した経験からも、安易で過剰な鉄剤の投与は避けたいのが現実である。鉄剤の投与法、量など現在でも確立したものはなく、体内鉄の指標をもとに投与されているのが現実である。この点、CHrは頻回に簡便、迅速に測定できる点が有用である。Fishbaneら¹³⁾の報告にもあるが、今回の検討でも、また、Ht 30%、CHr<32.2 pg以下の症例に鉄剤を経静脈的に投与すると次回の透析時〔2日後〕にはCHrの上昇がみられ、鉄補給に対するCHrの鋭敏な短期間での反応性も観察された（未発表データ）。実際のHt値とCHr値で造血の状態が推定され、図3の左上の群では、このままrHuEPOを継続すると鉄欠乏に陥る可能性がある患者群で、右下の群では、まずrHuEPOの増量が検討されるべきであると考えられる。図3の左下の群に、具体的に鉄剤のみを投与するとHtの改善が認められ、rHuEPO量が減量された（図4）。また、CHrをモニターすることで、目標Htまでのおおよその必要鉄補充量の予想も可能であったが、今後はこうした報告が増加し客観的なコンセンサスが確立する可能性がある³⁰⁻³³⁾。

結 語

先に掲げた鉄代謝の指標を維持し、常にエリスロポエチンの至適投与量を維持することは医学的見地からも医療費の軽減といった立場からも重要なポイントである。迅速で、特異性、感度ともに優れた指標を見出すことは重要であり、CHrは従来の指標に取って代わる一つの可能性を示唆しているといえる。また、その簡便性を利用して経時的変化のモニターへの応用、さらにその拡張性により、エリスロポエチン投与量の調節、鉄投与量の予測などが可能になると推測される。

謝辞：本稿を終えるにあたり御助言、はげましを頂きました埼玉医科大学健康管理センター平嶋邦猛先生、データ処理にご協力を頂いた斉藤記念病院岩本祐介先生に深謝致します。

また、御指導、御協力を賜りました清水 勝教授、北田増和技師長、野崎良子主任技師、宮内節子技師に深謝致します。

本研究の一部は、腎性貧血研究会の助成による。

なお本研究の一部は第45回日本透析医学会総会（福岡）において発表した。

文献

- 1) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 2) Evans RW, Rader B, Manninen DL : The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263 : 825-830, 1990
- 3) Frankfield D, Johnson CA, Wish JB, Rocco MV, Madore F, Owen WF : Anemia management of adult hemodialysis patients in the US results : from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Kidney Int* 57 : 578-589, 2000
- 4) Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P : Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26(2 Suppl 1) : S 1-24, 1995
- 5) Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T : Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 4 : 355-360, 1984
- 6) Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD : Poor response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 299 : 157-158, 1989
- 7) Van Wyck DB, Stivelman JC, Rutz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA : Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35 : 712-716, 1989
- 8) Macdougall IC : Poor response to erythropoietin should be fully investigated and treated. *Br Med J* 310 : 1424-1425, 1995
- 9) Bovy C, Tsobo C, Crapanzano L, Rorive G, Beguin Y, Albert A, Paulus JM : Factors determining the percentage of hypochromic red blood cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 56 : 1113-1119, 1999
- 10) National Kidney Foundation : DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines-Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 3) : S 192-S 240, 1997
- 11) Van Hove L, Goossens W, Van Duppen V, Verwilghen R : Reticulocyte count using thiazole orange. A flow cytometric method. *Clin Lab Haematol* 12 : 287-289, 1990
- 12) Tichelli A, Gratwohl A, Driessen A, Mathys S, Pfeifferkorn E, Regensass A, Schumacher P, Stebler C, Wernli M, Nissen C, Speck B : Evaluation of the Sysmex R-1000. An automated reticulocyte analyzer. *Am J Clin Pathol* 93 : 70-74, 1990
- 13) Brugnara C, Hipp MJ, Irving PJ, Lathrop H, Lee PA, Minchello EM, Winkelmann J : Automated reticulocyte counting and measurement of reticulocyte cellular indices : evaluation of the Miles H*3 blood analyzer. *Am J Clin Pathol* 102 : 623-632, 1994
- 14) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Ganfield W, Maesaka JK : Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 : 217-222, 1997
- 15) Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, Avram MM : Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 30 : 912-922, 1997
- 16) Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O : Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 281 : 2225-2230, 1999
- 17) Brugnara C : Reticulocyte cellular indices : a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 37 : 93-130, 2000
- 18) Dallman PR : Diagnosis of anemia and iron deficiency : Analytic and biologic variations of laboratory tests. *Am J Clin Nutr* 39 : 937-941, 1984
- 19) Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA : A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 290 : 1213-1216, 1974
- 20) Bhandari S, Norfolk D, Brownjohn A, Turney J : Evaluation of RBC ferritin and reticulocyte measurements in monitoring response to intravenous iron therapy. *Am J Kidney Dis* 30 : 814-821, 1997
- 21) Cavill I : Iron status as measured by serum ferritin : the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 34(4 Suppl 2) : S 12-S 17, 1999
- 22) Schaefer RM, Schaefer L : The hypochromic red cell : A new parameter for monitoring of iron supplementation during rHuEPO therapy. *J Perinat Med* 23 : 83-88, 1995

- 23) Skikne BS, Flowers CH, Cook JD : Serum transferrin receptor : a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 75 : 1870-1876, 1990
- 24) Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD : Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 19 : 385-390, 1992
- 25) Daschner M, Mehls O, Schaefer F : Soluble transferrin receptor is correlated with erythropoietin sensitivity in dialysis patients. *Clin Nephrol* 52 : 246-252, 1999
- 26) Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K : Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* 43 : 1641-1646, 1997
- 27) 水口 隆, 水口 潤, 川原和彦, 石井保夫, 曾根佳世子, 川島 周 : 維持血液透析患者における鉄欠乏の指標としての血清トランスフェリンレセプターの意義. *透析会誌* 29 : 1379-1386, 1996
- 28) Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK : The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 2654-2657, 1996
- 29) Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC : Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 26 : 292-299, 1995
- 30) Fishbane S, Lynn RI : The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 44 : 238-240, 1995
- 31) Besarab A, Kaiser JW, Frinak S : A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34 : 21-28, 1999
- 32) Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV, Gupta A : Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11 : 530-538, 2000
- 33) Bailie GR, Johnson CA, Mason NA : Parenteral iron use in the management of anemia in endo-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 35 : 1-12, 2000