

保存期腎不全患者の貧血 —網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)による鉄動態の評価—

齋藤まどか*¹ 土谷 健 安藤 稔*² 秋葉 隆*³
二瓶 宏*¹

Measuring the content of reticulocyte hemoglobin(CHr) in
predialysis chronic renal failure(CRF) patients

Madoka SAITO*¹, Ken TSUCHIYA, Minoru ANDO*², Takashi AKIBA*³, and Hiroshi NIHEI*¹

*¹ Department of Medicine IV, *³ Division of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University,
*² Division of Nephrology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

We showed that the content of reticulocyte hemoglobin(CHr) is a reliable measure of iron status with regard to erythropoiesis in chronic dialysis status. The mean CHr level was 32.3 ± 2.2 pg in dialysis patients and CHr was significantly correlated with the conventional parameters of iron deficiency. We aimed to utilize the measurement of CHr levels to monitor iron status in clinical practice. We measured CHr, iron parameters, and the intrinsic EPO concentration in non-dialysis CRF patients to clarify the alterations in CHr levels that occur as renal anemia progresses. CRF patients who visited our out-patient clinic(n = 189) were included in the study. Iron deficiency was defined by the transferrin saturation and ferritin levels. Conventional red blood cell parameters and CHr levels were measured using an ADVIA120 autoanalyzer(Bayer Medical, USA). The mean CHr value of the non-dialysis patients(creatinine clearance less than 70 ml/min) was 32.7 pg, which did not differ significantly from that of the dialysis patients. Significant correlations were found between CHr and TSAT($r = 0.032$, $p < 0.0177$), unlike the correlation with intrinsic EPO levels. Overall, 11 % of the patients were diagnosed as having iron deficiency. There was a positive correlation between CHr and serum creatinine levels. Non-dialysis CRF patients treated with rHuEPO at the dose of 24,000 U/month showed different CHr levels compared with other patients(less than 24,000 U/month). It is possible that rHuEPO treatment in non-dialysis patients affects iron dynamics. In conclusion, CHr is an easily measurable and reliable marker of iron status in non-dialysis CRF patients. Moreover, the CHr level was also sensitive to iron alternations in non-dialysis CRF patients under rHuEPO treatment. Accordingly, if long-acting EPO is available for non-dialysis CRF patients, the CHr value is likely to be indicative of the need for iron supplementation.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 430-438.

Key words : content of reticulocyte hemoglobin, erythropoietin, functional iron deficiency, predialysis, transferrin saturation

緒 言

腎性貧血は保存期の腎不全時から透析期にわたって認められるため、多量、頻回の輸血を必要とする患者も多く、そうした患者では、ウイルス性肝炎などの感染症、鉄の沈

着による臓器障害、および皮膚の色素沈着などによりQOLを著しく損なうことも少なくなかった。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⁾。

腎性貧血に際して、改めて鉄代謝の動態把握の重要性が見直されているのは、主に維持透析患者でのエリスロポエチン(rHuEPO)治療において、その至適な投与量、投与方法決定のためには鉄不足の適切な把握とその補充が不可欠なためである⁴⁾。こうした背景から、従来の血清学的な鉄代謝の指標に加えて、新たに産生された赤血球の鉄含量を測定し評価する方法が利用できるようになった。その代表が網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)であり、フローサイトメトリーの原理を応用し、RNAを染色することにより網赤血球を同定し、そのヘモグロビン含量を定量したものである⁵⁾。この方法では、新生された赤血球のヘモグロビン量を直接測定するため、赤血球レベルにおける鉄の過不足を直接かつ正確に把握することが可能であり、その臨床的な有用性の報告がなされてきた^{6,7)}。

一方、先述したように保存期腎不全患者にもrHuEPOの使用が可能となり、QOLの改善のみならず、腎保護効果なども指摘され、その積極的投与の有用性が確立しつつある⁸⁻¹⁰⁾。しかしながら、保存期の腎性貧血の発現時期と程度、鉄利用の動態などには不明な点が多く、また、rHuEPO使用が保存期腎不全の鉄指標にどのような影響を与えるかなどの情報が不足している。本研究では、こうした情報を得るため透析療法導入前の慢性腎不全患者を対象とし、CHrを中心とした鉄代謝指標および内因性EPO値を解析するとともに、それらへのrHuEPO投与の影響についても検討を加えた。

対象および方法

血液採取に際しては、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、全患者からインフォームド・コンセントを得た。

1. 対象

対象は、当院の血清クレアチニン値が1.3 mg/dl以上もしくはクレアチンクリアランス70 ml/min以下の腎機能障害を認める外来通院患者(CRF)189名である。保存期腎不全と総称したが、保存期での腎性貧血は、後述するようにクレアチンクリアランス70 ml/min前後でも出現することが指摘されているため、腎障害の初期から透析導入前のいわゆる末期腎不全患者に至る全体を対象とした。年齢は57.0±7.5歳、男性95名、女性94名。いずれの症例も少なくとも過去1カ月間鉄剤の投与、輸血を受けていな

かった。原疾患は慢性糸球体腎炎80名、糖尿病23名、嚢胞腎20名、腎硬化症4名、間質性腎炎4名、血管炎由来8名、その他18名、不明32名であった。明らかな出血性疾患、慢性感染症、悪性腫瘍などの鉄代謝のパラメーターに影響を与える疾患を有する患者は対象外とした。rHuEPO使用者は41名で、平均使用量は13,975 U/月、クレアチニン2 mg/dl未満の患者は0名、2以上5 mg/dl未満が13名、5 mg/dl以上が28名であった。rHuEPOは全例で皮下注射により投与し、また、rHuEPO開始後も鉄剤投与や輸血は行わなかった。National Kidney Foundation: DOQI(Dialysis Outcome Quality Initiative)のClinical Practice Guidelines—Anemia of Chronic Renal Failureを参考に¹¹⁾、鉄欠乏状態をトランスフェリン飽和度(TSAT)20%未満かつフェリチン値100 ng/ml未満とし、また、フェリチン値500 ng/ml以上の患者は炎症などの影響を考慮し排除した。

月1回の定期外来受診日に採血を行い、静脈血をEDTA2Na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、同時に採血して得られた血清は-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、内因性エリスロポエチンの測定に用いた。アルブミン、c-reactive protein(CRP)、クレアチニン濃度やFe、フェリチン、総鉄結合能(TIBC)、トランスフェリン値を院内の自動分析装置で測定し、FeおよびTIBCの比でTSATを算出した。内因性エリスロポエチンはenzyme immunoassay法にて測定した。貧血のない、年齢(47.9±0.7歳)、男女比(29:24)を一致させた健常人53名のFe、フェリチン、TSAT、CHrを測定し対照とした。

2. 網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)の測定

総合血液学検査装置(ADVIA-120, Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY)を用いて、CHrを、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ーの原理を利用して、血球内のヘモグロビン濃度と含量を測定して求めた¹²⁾。また、CHrおよびヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Hct)を同時に測定した。

3. 統計

数値は平均値±標準偏差で示した。2群間有意差の検定は対応のないStudent's *t* test、3群間以上はANOVAおよびpost-hoc Bonferroni testで行い、*p*<0.05を有意とした。

Table 1. Patient profiles and laboratory findings(non-rHuEPO recipients)

	S-Cr<2 mg/dl	2≦S-Cr<5 mg/dl	5 mg/dl ≦S-Cr	
Cr(mg/dl)	1.57±0.13	2.93±0.35	6.87±0.89	p<0.0001
n	43	85	20	
Sex F/M	23/20	37/48	8/12	NS
Age(Year)	54±5.6	57±7.0	56±8.0	NS
Albumin(g/dl)	3.87±0.21	3.83±0.29	3.80±0.76	NS
CRP(g/dl)	0.36±0.34	0.40±0.33	0.23±0.17	NS

Table 2. Changes in serum iron index during progression of renal insufficiency

	Control	S-Cr<2 mg/dl	2≦S-Cr<5 mg/dl	5 mg/dl ≦S-Cr
n	53	43	85	20
Hb(g/dl)	14.8±0.7	12.2±0.9* ↓	11.1±1.0* ↓	9.0±0.8*** ↓
Hct(%)	44.5±1.9	37.1±2.6* ↓	33.6±3.2* ↓	27.8±2.5*** ↓
Fe(μg/dl)	116.5±16.6	79.4±11.6* ↓	74.9±13.9* ↓	79.8±15.5* ↓
TIBC(μg/dl)	348.2±24.6	290.9±22.4* ↓	279.8±25.0* ↓	233.3±27.6*** ↓
TSAT(%)	34.4±11.7	27.3±4.2* ↓	27.8±5.5* ↓	34.8±7.7** ↑
Ferritin(ng/ml)	117.3±53.8	94.3±45.0	86.8±45.2	166.4±68.5* ↑
CHr(pg)	32.5±0.7	32.6±0.8	32.7±0.8	33.2±0.9
i-EPO(mIU/ml)		21.1±5.5	18.8±2.9	16.1±3.4

i-EPO : intrinsic EPO concentration, *p<0.05 vs control, **p<0.05 vs S-Cr<5 mg/dl

結 果

1. 患者のデータと貧血および鉄代謝指標

保存期腎不全患者を腎機能の重症度分類に準じて、rHuEPO未使用群で血清クレアチニン値2 mg/dl未滿, 2 mg/dl以上5 mg/dl未滿, 5 mg/dl以上で3つの群に分類し各患者群の基礎データを示した(Table 1)。各群間で年齢, 性, またアルブミン値, CRPに差異はなかった。

貧血および鉄指標についてはTable 2にまとめた。血清クレアチニン値が2mg/dl未滿の群においてもHb, Hctの低下が認められていた(p<0.05)。すべての患者群においてFe, TIBCは正常健人に比して低下が認められ, 特に血清クレアチニン値5 mg/dl以上の群でTIBCは他の患者群に比しても低下していた。したがって, TSATは血清クレアチニン値5 mg/dl未滿の群で正常群に比較して低下がみられたが, 血清クレアチニン値5 mg/dl以上になると逆に上昇していた。フェリチン値は, 血清クレアチニン値5 mg/dl以上の群で他の群に比し増加がみられた。CHrは腎機能で分類したいずれの対象群間にも有意差は認められなかった。

このため, 対象群を先のDOQIのガイドラインによって, 鉄欠乏の有無により分類しCHrの平均を算出すると,

鉄欠乏のない症例では32.9±1.6 pgに対して, 鉄欠乏の症例では32.1±2.3 pgで, 少差ではあるが有意に低値であった(p=0.0159)。さらに, 対象群をそれぞれHb 11 g/dlを貧血の目安として, 無貧血例, 腎性貧血例, 腎性貧血プラス鉄欠乏性貧血例の3群に分類して, 各鉄の指標を表記した(Table 3)。貧血の群ではHbの低下が認められたが, 平均赤血球容積(MCV)は腎性貧血群でむしろ上昇し, CHrは有意な変化を認めなかった。TSATは鉄欠乏の群で有意に低下していたが, フェリチン値には有意差はみられなかった。

2. CHrと各鉄指標との相関

CHrと従来の鉄パラメーターとの相関関係をFig. 1に示す。血清フェリチン値とCHrは弱い有意な正の相関が認められ(R²=0.03, p=0.0423), TSATとも正の相関が認められた(R²=0.044, p=0.0177)。

3. 血清クレアチニン値と各鉄指標との相関

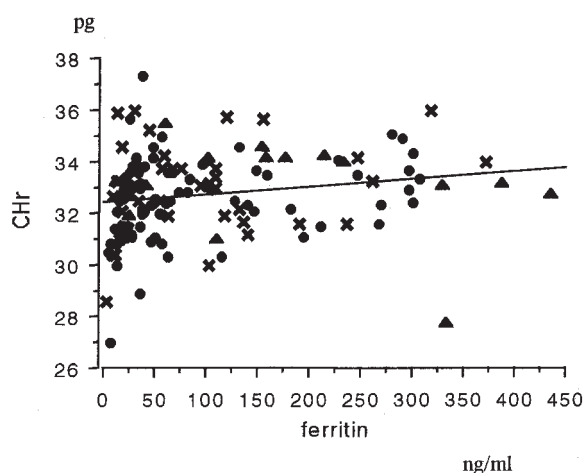
血清クレアチニン値と各鉄指標の相関を図示した(Fig. 2)。TSATに関しては有意な相関がみられなかったが, フェリチン(R²=0.052, p=0.0075), CHr(R²=0.027, p=0.0454)は血清クレアチニンレベルの上昇につれて緩やかな正の相関が認められた。

Table 3. Classification of predialysis patients with or without renal anemia and iron deficiency

	Case without anemia	Case with renal anemia	Case with renal anemia and iron deficiency
n	71	53	16
Hb(g/dl)	12.9±0.66	9.69±0.55	9.14±0.56
MCV(fl)	93.5±2.27	96.0±2.19	95.5±2.83
CHR(pg)	32.6±0.72	32.8±0.79	32.6±0.78
TSAT(%)	30.2±5.28	31.4±4.61	14.6±2.28
Ferritin(ng/ml)	98.2±47.0	121.8±55.5	68.0±44.8

anemia : Hb 11 g/dl >, iron deficiency : TSAT 20 % > *p<0.005, **p<0.0001

a) ferritin



b) TSAT

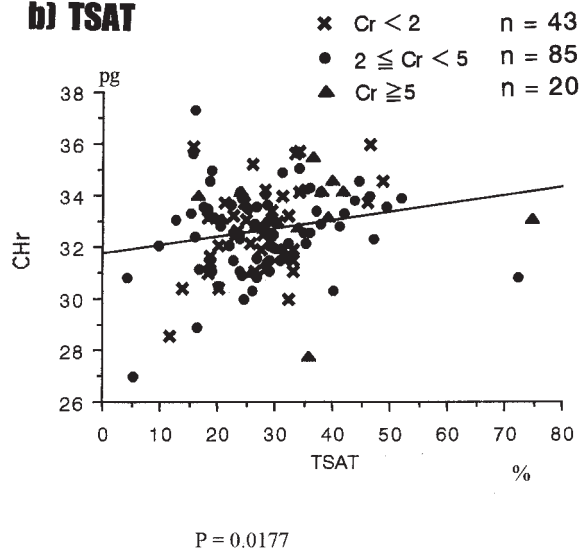


Fig. 1. Correlations between CHR and ferritin, TSAT

4. 内因性エリスロポエチン濃度と腎機能およびHct値との相関

内因性エリスロポエチン濃度と血清クレアチニンレベルとは相関がみられなかったが、その対数(log₁₀EPO)と血清クレアチニンとは負の相関がみられた(R²=0.093, p=0.0121)(Fig. 3)。内因性エリスロポエチン濃度、またその対数とHct値およびHb値とは相関がみられなかった。

5. 外因性rHuEPO投与の鉄指標への効果

保存期におけるrHuEPOの使用が鉄指標に与える影響については、患者は血清クレアチニン値が5 mg/dl以上の腎障害進行群48名において比較した。全例、rHuEPO投与前後で鉄剤の補給はなされていなかった。健康保険

上、容量上限24,000単位を投与した6例(Group 3)、それ以下を投与した22例(Group 2)、非投与の20例(Group 1)を比較した(Fig. 4)。CHRの平均値はそれぞれ33.2 pg, 33.7 pg, 30.6 pgとGroup 3で有意に低下が認められた(p=0.0023 vs. Group 1, p<0.0001 vs. Group 2)。これに対してTSAT、フェリチンは3群間に有意差を認めなかった。各群の実際の貧血のデータは以下ようになる。Group 3, Group 2, Group 1において、Hbでは7.3±2.0, 8.1±1.2, 9.0±1.7 g/dlであり、Group 1に対してGroup 2, 3はむしろ低値となっている。MCVは93.4±5.4, 102.8±5.2, 96.4±5.6 flとMCV値として拡大していたものが、EPOを24,000単位使うと縮小している(Group 2 vs Group 3,

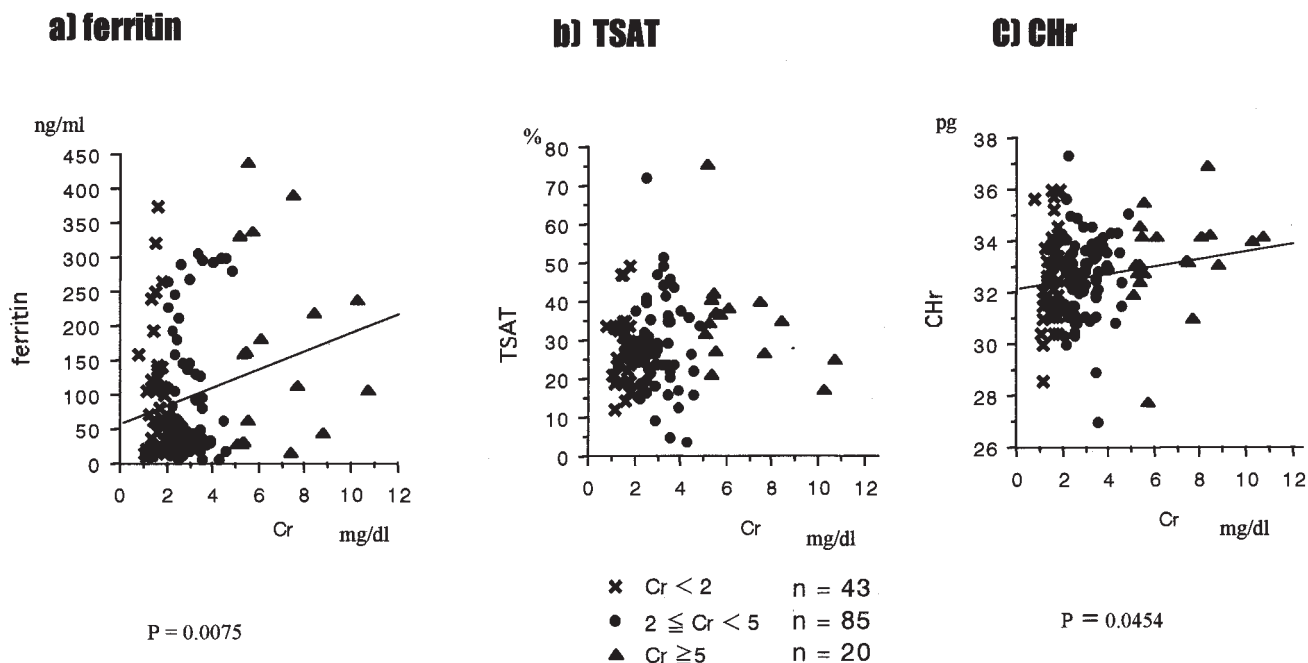
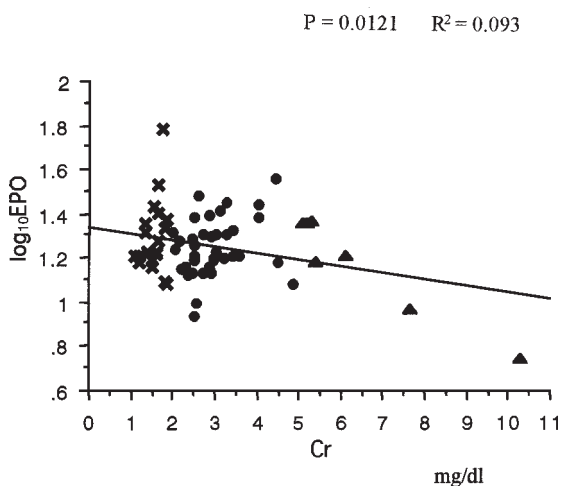


Fig. 2. Correlations between iron parameters and serum creatinine levels

a : ferritin, b : TSAT, c : CHr

a) S-Cr - log₁₀ EPO



b) i-EPO

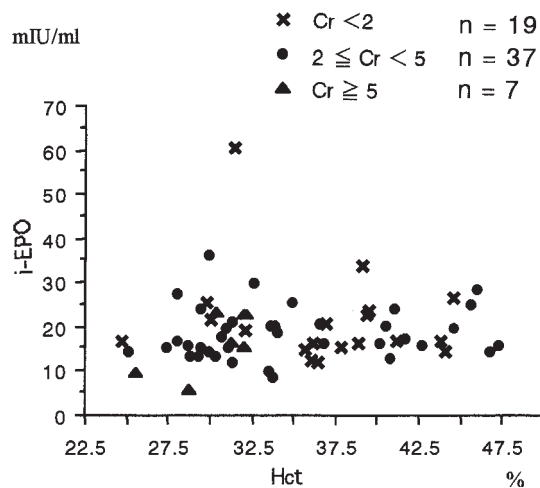


Fig. 3. Correlations between intrinsic erythropoietin level (iEPO) and other parameters

a : iEPO and serum creatinine, b : iEPO and Hct

p=0.004, Group 1 vs Group 3, p=0.0006)。

考 察

本研究の特色は、保存期腎不全患者の貧血と鉄代謝異常の病態を把握するため、赤血球レベルでの鉄の過不足を直接に反映する指標である CHr を導入して検討を加えたこ

とである。CHr と腎機能障害の程度、他の一般的な鉄指標との関連、内因性エリスロポエチン濃度、rHuEPO 投与量との関連を明らかにし、保存期腎不全の貧血の評価と鉄欠乏の新しい指標としても CHr が有用であることを示した。

一般に腎性貧血は、通常クレアチニンクリアランス 60 ~ 70 ml/min 以下で出現するとの報告がある¹³⁾。成因につ

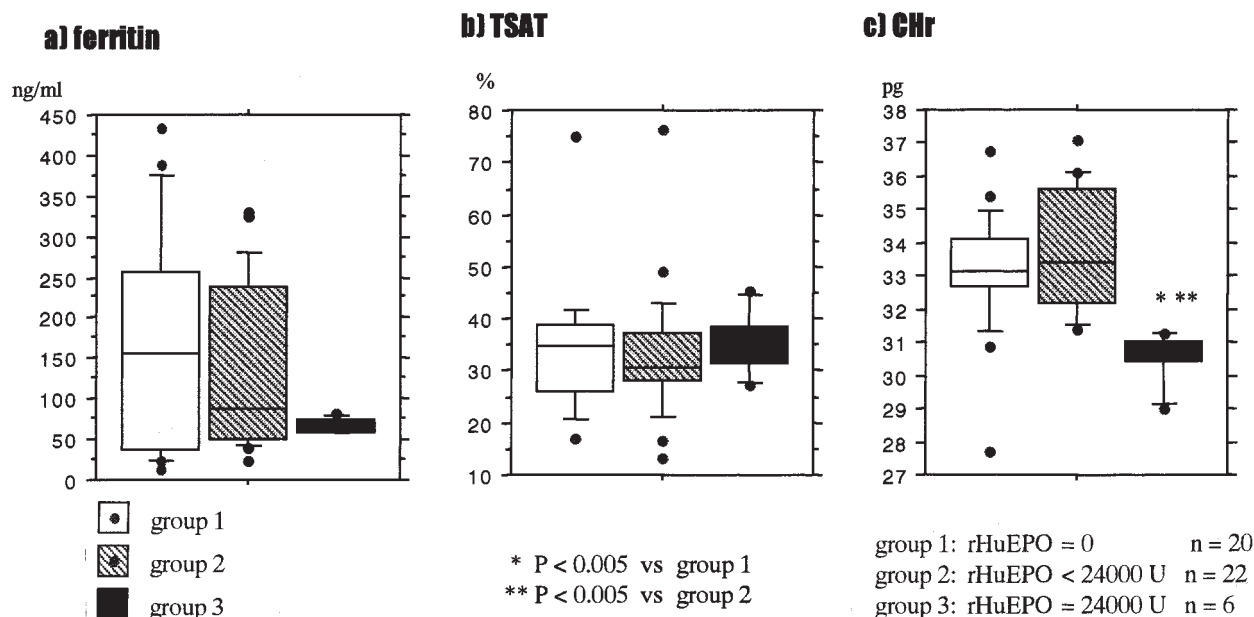


Fig. 4. Effects of rHuEPO treatment on iron parameters in patients with a creatinine level of more than 5 mg/dl

いては、腎実質障害に基づく尿細管¹⁴⁾もしくは peritubular capillary endothelial cell¹⁵⁾でのエリスロポエチン産生障害が主因とされている。

一方、透析に至るまでの鉄動態については、内因性的のエリスロポエチン刺激が減少すると、特に赤芽球系の terminal differentiation が低下し、結果として鉄の需要が低下するため体内貯蔵鉄は増加する可能性がある。しかし、実際は食思不振、悪心などの消化器症状がある場合や、積極的に低たんぱく食治療を講じている場合は経口鉄摂取量が低下するため、むしろ貯蔵鉄は減少傾向を示す例がかなりの頻度で存在すると報告されている^{16,17)}。また、保存期の腎不全時に鉄剤の補充のみにより貧血が改善したことも報告されている^{18,19)}。しかしながら、保存期腎不全時の各鉄指標の推移を記載した報告は極めて少ない。今回の患者群でも、血清クレアチニン値が 5 mg/dl 未満の症例では TSAT 値はむしろ低下しており、鉄欠乏が存在する可能性、すなわち鉄欠乏性貧血の合併が示唆された。先の鉄欠乏の DOQI ガイドラインにより判定すると¹⁾、対象とした全症例中鉄欠乏状態を示した症例は 11.1% に及んでいた。

今回の検討では、腎機能と各鉄指標の間には腎機能の程度で若干の相違が観察された。鉄、TIBC の低下がみられているが、その原因は明確に説明し難く、Madore らの報告でも、鉄、TIBC は、今回と同様に正常下限のレベルにあるとしているが、要因については言及されていない²⁰⁾。

また、血清クレアチニン値 5 mg/dl 未満の機能障害では、TSAT 値は低下がみられ、逆に 5 mg/dl 以上の末期状態では上昇が認められた。血清クレアチニンレベルの推移と TSAT とには有意な相関がみられなかったが、CHr、フェリチンと血清クレアチニンレベルの間には緩やかな正の相関が認められ、赤血球レベルでは腎機能の悪化とともに鉄の充足の方向にあることが推測された。特に血清クレアチニン値が 5 mg/dl 以上の群では、有意に TSAT、フェリチン値が上昇し、腎不全の進行に伴う erythropoiesis の低下により鉄の利用が減少したためと考えられた。これは、実際に測定された内因性的のエリスロポエチン濃度の log 対数と血清のクレアチニンレベルとの相関(Fig. 3a)からも裏付けられるものである。ただし、内因性エリスロポエチン濃度と腎機能とは必ずしも相関はないとされており、さらに他の要因が影響している可能性がある²¹⁾。

従来、鉄欠乏の指標は、透析患者でも鉄、フェリチン、TSAT などが汎用されてきた。また、最近では、低色素性血球の全血球数に占める割合をみた%HYPO²²⁾や、主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トランスフェリン受容体(TfR)の可溶性タイプの血中濃度なども新しい指標とされている²³⁾。こうしたなかであって、CHr は、鋭敏、検査に必要な時間は 5 分と迅速で、かつ簡便な指標として注目されつつある^{6,7)}。

網赤血球は末梢血中に約 1 日存在する幼若赤血球で、産生されて間もない赤血球のヘモグロビン濃度を知るうえで

CHr は良い指標である。以前は網赤血球の正確な測定が困難であったが、最近、幼若球内に残る 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た⁵⁾。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²⁴⁾。

すでに維持透析患者では、その鋭敏な反応性が機能的鉄欠乏の指標となることが指摘されており、われわれも多変量解析を用いてその有用性を報告した^{25,26)}。保存期の患者においても、鉄欠乏の指標を透析期と同様に TSAT 20%未満とすると、保存期での CHr の平均は 32.4 pg 以下に相当し、慢性透析期のわれわれの報告と同等の値であった²⁶⁾。実際に保存期腎不全時における、CHr と各鉄代謝の指標との相関を Fig. 1 に示した。CHr の特徴として、TSAT やフェリチンがあくまで血清の間接的な指標であるのに対して、CHr は産生された赤血球のヘモグロビン濃度を測定しており、血清のデータとの間に隔たりを生じる可能性がある。たとえ他の指標が欠乏の傾向になっても、その時点では赤血球産生に影響を与えていない状況も考えられる。統計的に有意差はあるものの、必ずしも CHr と従来の鉄指標が一致しない症例も認められた。これは透析患者での鉄欠乏の診断時、TSAT を基準にすると CHr の sensitivity ならびに specificity は 75%程度であったことより²⁶⁾、保存期患者の場合でも TSAT 基準による鉄欠乏を同定し難い症例が存在すると考えられた。このことは、腎機能のレベルにより大別した患者群では、各群で CHr 値に有意差が認められなかった説明にも至ると考えられる。CHr は、正常赤血球のヘモグロビン含量であるため、体内鉄が過剰となってもそれ以上の鉄を取り込むことはなく、自然と上限がみられ、CHr の分布でも 35 pg 以上の症例は稀である。これは鉄値や貯蔵鉄を反映する TSAT やフェリチンのレンジが広く分布している状況と対照的である。このため、血清クレアチニン値で分類された群間での赤血球レベルでの鉄の充足を判定するのは困難であったと推測される。さらに、Table 3 のように、従来の指標で鉄欠乏を確認したうえで CHr には差異が認められず、これは腎不全状態で EPO 量が不足していく過程では、赤血球レベルでは比較的鉄欠乏を生じにくい可能性が推測された。一方、CHr は鉄の欠乏に際しては、赤血球レベルでの鉄不足を意味する機能的鉄欠乏状態の同定にも優れた有効性を示すことが透析患者でも報告されている^{6,7,24,26)}。そこで、これを保存期腎不全患者でも調べるため、赤血球内で鉄欠乏をきたす状況を作ると推測される、rHuEPO 投

与の影響について検討した。

rHuEPO の保存期腎障害時の応用は心・循環系を含めてさまざまな臓器保護効果を示すことが報告され汎用されている^{27,28)}。しかしながら、保存期で rHuEPO 治療を外来にて施行している患者では、鉄の指標に影響が得るものと推測される。本邦では保険診療上、月 24,000 U までの使用に限られているが、その範囲内で投与されている血清クレアチニン値 5 mg/dl 以上の症例では、CHr は有意に低下が認められ、外因性の EPO による erythropoiesis の改善により機能的鉄欠乏が生じたことによると推測された。実際に rHuEPO による貧血の値の変化については、MCV の拡大の原因は核酸代謝における葉酸などの補酵素群の関与も指摘されているが、一概に特定し難く、また、Hb 値も最大量投与群においても逆に低下している。同一症例の経過を追えたわけではなく、投与されている群の統計的数値であるため、必ずしも貧血の改善効果は顕著ではなかった。また、貧血が高度な症例で rHuEPO を最大量使っているケースが多く、さらに、鉄剤の補給をしていない点、rHuEPO の投与量も臨床的に十分ではないなど貧血の改善にはマイナスに作用したと考えられた。しかしながら、この CHr の変化は、フェリチンや TSAT に有意差がみられなかったことと対照的で、鉄欠乏の発生に対して CHr の鋭敏さが示された結果である。先に述べたように、透析前の保存期初期から中期には、鉄欠乏の合併が生じるが、後期に一度回復し、rHuEPO を開始することにより、鉄が再び不足してくる臨床経過は十分推測しうる。いままでにも保存期腎不全の患者で rHuEPO に鉄剤を併用し、効果的であったとの報告がみられる²⁹⁾。

以上のことから、外来通院の際に、CHr はその迅速性、鋭敏性などから、他の鉄代謝マーカーに比べ、実際の鉄不足の monitoring に有用であると考えられる。今後は long-acting の rHuEPO 製剤の導入も検討されており、従来よりも EPO の血中濃度の維持が容易となり、鉄欠乏がより発生しやすくなる状況になることは予測されうる。また、鉄自体については、その過剰が免疫能に抑制的に働いたり、好ましからざる作用が指摘されている³⁰⁾。慢性感染症や、特に C 型などの慢性ウイルス性肝炎罹患患者では鉄剤による増悪の可能性が指摘されており(秋葉ら、私信)、今後、鉄補充を最小限に抑えて、かつ有効なテーラーメイドの貧血管理が望まれる。こうした際には CHr による赤血球レベルでの鋭敏で、リアルタイムな測定に基づいた鉄剤の投与が理想的である。今後は保存期腎不全患者も含めた CHr を中心とした鉄代謝の情報が貧血管理に

重要な意義を持つものと考えられる。

結 語

保存期腎不全患者の鉄欠乏性貧血の把握と CHr の臨床応用について検討した。特に rHuEPO を開始した保存期での CHr の観察は、従来の指標と比較して、鉄不足を鋭敏に反映して、外来診療時においても十分に利用可能である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、Advia の設置、測定にご協力をいただいた臨床検査部 寺村正尚先生、データ処理にご協力をいただいた杉山裕子先生、斎藤記念病院 岩本祐介先生に深謝致します。

本研究の一部は、腎性貧血研究会の助成によった。

なお本研究の一部は第46回日本透析医学会総会(大阪)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 endstage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 73-8.
2. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990 ; 263 : 825-30.
3. Muirhead N, Bargman J, Burgess B, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26(2 Suppl 1) : S1-24.
4. 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* 1989 ; 299 : 157-8.
5. Brugnara C, Hipp MJ, Irving PJ, Lathrop H, Lee PA, Minchello EM, Winkelman J. Automated reticulocyte counting and measurement of reticulocyte cellular indices : evaluation of the Miles H*3 blood analyzer. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 102 : 623-32.
6. 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* 1997 ; 52 : 217-22.
7. 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* 1997 ; 30 : 912-22.
8. 椿原美治, 伊藤孝仁, 北村栄作, 岡田倫之, 中西 功, 飯田喜俊. 保存期慢性腎不全患者における erythropoietin の残存腎機能に及ぼす影響. *日腎会誌* 1991 ; 33 : 557-63.
9. Roth D, Smith RD, Schulman G, et al : Effect of recombinant erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 777-84.
10. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 307-12.
11. National Kidney Foundation : DOQI(Dialysis Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines—Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30(Suppl 3) : S192-240.
12. Van Hove L, Goossens W, Van Duppen V, Verwilghen R. Reticulocyte count using thiazole orange. A flow cytometric method. *Clin Lab Haematol* 1990 ; 12 : 287-9.
13. Astro BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia : the Third National Health and Nutrition Examination Survey(1988-1994). *Arch Intern Med* 1992 ; 162 : 1401-8.
14. Maxwell AP, Lappin TR, Johnston CF, Bridges JM, McGeeown MG. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Brit J Haematol* 1990 ; 74 : 535-9.
15. Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 620-3.
16. Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Laplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 234-8.
17. Dahdah K, Patrie JT, Bolton WK. Intravenous iron dextran treatment in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 775-82.
18. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia : an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 803-12.
19. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States : results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 504-10.
20. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF. Anemia in hemodialysis patients :

- Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1921-9.
21. 原 茂子. 腎性貧血. *日内会誌* 1999 ; 88 : 71-6.
 22. Cullen P, Soffker J, Hopfl M, Bremer C, Schlaghecken R, Mehrens T, Assmann G, Schaefer RM. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 659-65.
 23. Daschner M, Mehls O, Schaefer F. Soluble transferrin receptor is correlated with erythropoietin sensitivity in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1999 ; 52 : 246-52.
 24. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999 ; 281 : 2225-30.
 25. Tsuchiya K, Okano H, Teramura M, Iwamoto Y, Yamashita N, Suda A, Shimada K, Nihei H, Ando M. Content of reticulocyte hemoglobin is a reliable tool for determining iron deficiency in dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003 ; 59 : 115-23.
 26. 岡野裕子, 土谷 健, 安藤 稔, 寺村正尚, 二瓶 宏, 透
析患者における網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)測定の意味. *透析会誌* 2001 ; 34 : 1079-87.
 27. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997 ; 77 : 176-85.
 28. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M. Cardiac effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 250-6.
 29. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 967-74.
 30. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic hemodialysis adult patients : A multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 377-81.