

〔 研 究 〕

維持血液透析患者の急性感染症罹患時における鉄代謝指標としての網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)の有用性

松山赤十字病院 検査室

宮田 安 治 河野 恭 則

同 腎臓内科

満 生 浩 司 原 田 篤 実

Key words : 鉄欠乏、網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)、急性感染症、C-反応性蛋白(CRP)

【 は じ め に 】

維持血液透析患者にみられる腎性貧血の治療には、リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン (rHuEPO) の投与とともに造血にかかわる鉄代謝検査の定期的な観察が重要である。現在、多くの施設でトランスフェリン飽和度 (TSAT=Fe/TIBC) とフェリチン (Frt) が用いられているが、これらはいずれも急性炎症状態で非特異的な影響を受けることが知られている¹⁾。一方、近年測定され始めた網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) は鉄動態を直接反映し、感度、特異度ともTSATやFrtより良好であることが報告されている^{2), 3), 4)}が、われわれは以前にCHrが急性感染症罹患時にも非特異的影響を受けない症例を経験した⁵⁾。今回、CHrが急性感染症罹患時にも正確な鉄動態を表すか否かを検討したので報告する。

【 1. 対象と方法 】

対象は、維持血液透析患者で2001年1月から2003年3月までの期間に感冒などの急性呼

吸器感染症によりC-反応性蛋白 (CRP) が0.50mg/dl以上を呈した22例である。男性8例、女性14例、平均年齢62.0±12.9歳、平均透析期間90.9±64.1ヵ月で原疾患は慢性糸球体腎炎11例、糖尿病性腎症5例、その他6例である。感染症の内訳は感冒12例、気管支炎9例、肺炎1例で、悪性腫瘍や慢性感染症、二次性副甲状腺機能亢進症、出血性疾患などの合併症がみられた症例は除外した。また、検討期間内および期間前3ヵ月にrHuEPO投与量や鉄剤投与量が変更された症例も除外した。

検討項目はCRPとヘマトクリット(Ht)、およびCHr、TSAT、Frtで、CRPが0.50mg/dl以上を呈した時点を発症時とした。Htが発症時から1ヵ月以内に3%以上低下した貧血増悪群12例 (I群) とそれ未満の不変群10例 (II群) に分け、発症時を0ヵ月として発症前1ヵ月から発症後3ヵ月までの推移を比較検討した。また、各検査項目の発症前と発症時の値の差を変動値 (Δ) として、各パラメータ間の相関を検討した。検査データはすべて平均±標準偏差で表し、統計処理はノンパラ

メトリック解析を行い、平均値の差の検定には Mann-Whitney の U 検定と Wilcoxon の符号付き順位検定を、回帰分析には Spearman の順位相関係数を用い、それぞれ危険率 5%未満 ($p < 0.05$) を有意とした。

【II. 結果】

両群の患者背景と発症前の検査データを表 1 に示す。年齢や透析期間、rHuEPO と鉄剤投与量、およびすべての検査データにおいて I 群と II 群の間に有意な差はなかった。

表 1 患者背景と発症前の検査データの比較

	I 群	II 群	p 値
例数	12	10	
年齢	61.3±12.3	62.9±14.1	N.S.
男/女	4/8	4/6	
透析期間 (ヵ月)	105.6±73.4	72.2±49.3	N.S.
DMの有無	4/8	1/9	
rHuEPO投与量 (U/週)	3125±1232	3375±1237	N.S.
鉄剤投与量 (mg/月)	43±52	44±67	N.S.
CRP (mg/dl)	0.18±0.12	0.22±0.17	N.S.
Ht (%)	32.5±2.2	31.3±2.0	N.S.
CHr (pg)	33.1±1.5	33.4±0.9	N.S.
TSAT (%)	32.9±8.8	34.8±4.6	N.S.
Frt (ng/ml)	237±145	232±88	N.S.

両群の検査データの推移を図 1 に示す。CRP は両群とも発症時に有意な上昇がみられた後 1 ヶ月で低下した。発症時の CRP 値は I 群が 5.02 ± 3.32 mg/dl、II 群が 2.02 ± 0.97 mg/dl で I 群が有意に高かった。Ht は I 群が $32.5 \pm 2.2\%$ から発症時に $28.7 \pm 2.8\%$ 、1 ヶ月後に $28.5 \pm 2.7\%$ と有意に低下し、その後緩やかに上昇したが、II 群では有意な低下はみられなかった。CHr は I 群が 33.1 ± 1.5 pg から発症時に 30.4 ± 2.0 pg と有意に低下し、その後徐々に上昇したが、II 群では 33.4 ± 0.9 pg から 33.0 ± 1.4 pg と有意な低下はみられなかった。TSAT は I 群が $32.9 \pm 8.8\%$ から発症時に $16.9 \pm 5.0\%$ へ、II 群が $34.8 \pm 4.6\%$ から $27.0 \pm 9.3\%$ へ両群とも有意

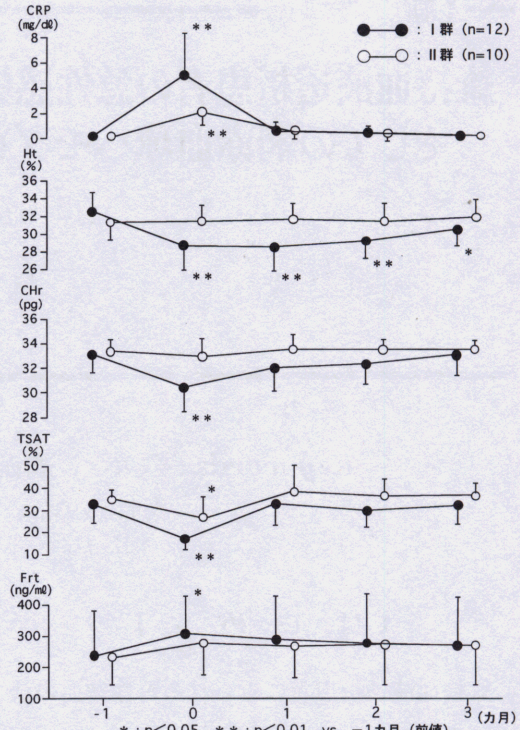


図 1 検査データの推移

に低下したが、1 ヶ月後には前値までもどった。Frt は I 群が 237 ± 145 ng/ml から 307 ± 121 ng/ml へ有意に上昇したが、II 群は 232 ± 88 ng/ml から 278 ± 101 ng/ml へ上昇したものの有意ではなかった。

両群の症例毎の発症前と発症時の CHr の変動を図 2 に示す。I 群は発症時に全例低下し、そのうち 9 例が鉄欠乏のカットオフ値の

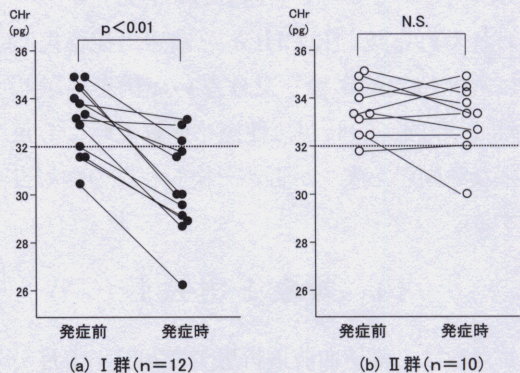


図 2 症例毎の発症前と発症時の CHr の変動

CHr32pg未満であったが、II群は10例中5例で低下したもののCHr32pg未満は1例のみであった。

全例での検査項目間の Δ 値の相関係数を表2に示す。 Δ CRPは Δ CHrと Δ TSATに有意な負の相関がみられたが、 Δ CRPと Δ CHrとの相関係数は -0.722 で Δ TSATの -0.467 より強い相関を示した。しかし、 Δ CRPと Δ Htや Δ Frtとの間には相関がみられなかった。 Δ Htは Δ CHrとのみ有意な正の相関を示し、それ以外の項目とは相関がなかった。

表2 検査項目間の変動値(Δ)の相関係数 (n=22)

	Δ CRP	Δ Ht	Δ CHr	Δ TSAT	Δ Frt
Δ CRP		-0.319	-0.722^{**}	-0.467^*	0.285
Δ Ht			0.505^*	0.175	-0.268
Δ CHr				0.290	-0.354
Δ TSAT					-0.134

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.0001$

【Ⅲ. 考 察】

維持血液透析患者の鉄代謝の指標として一般にTSATとFrtが用いられているが、これらの項目が信頼できない疾患の一つに急性感染症がある。この病態では造血にかかわる鉄動態に関係なくTSATの低下とFrtの上昇がみられることが知られている¹⁾。しかし、近年測定され始めたCHrは鉄動態を直接反映し、感度、特異度とも良好である^{2), 3), 4)}ことから本邦でも徐々に普及してきている。われわれもrHuEPO投与中における維持血液透析患者の鉄欠乏の診断にCHrがTSATやFrtよりすぐれた指標であることを報告した^{5), 6), 7)}。そのなかで、CHrが急性感染症罹患時に非特異的な影響を受けることなく経過した一症例を経験した⁵⁾。そこで今回、急性感染症でCRPが上昇した症例をretrospectiveに選択

して発症時にHtが低下した症例のI群と低下しなかった症例のII群に分け、CRPとHtおよび鉄代謝検査の推移を比較検討した。

その結果、I群では発症時のCRPが高値でTSATとCHrの低下およびFrtの上昇がみられたが、II群ではCRPが低く、TSATの低下とFrtの上昇がみられたもののCHrは低下していなかった。すなわち、II群ではHtとCHrはともに低下することなく経過したにもかかわらずTSATとFrtが変動したことから、この両者は造血に使われる鉄動態とは無関係の急性炎症に伴う非特異的反応と推測された。一方、I群ではTSATやFrtの有意な変動とともにCHrとHtも低下し、CRPで表される炎症の程度がII群より明らかに強かった。このことは急性炎症状態が強いとサイトカインを通して利用鉄の低下がおりCHrとHtが低下し、弱いと急性炎症性蛋白であるFrtの上昇とTSATの低下がみられてもCHrが意味する利用鉄の不足は起こっていないことを示唆するものと考えられる。これは、 Δ CRPとの相関で Δ CHrが Δ TSATより強い相関を示し、さらに Δ CHrだけが Δ Htと相関を認めたことと一致する。Bárányら⁸⁾はCRP 2mg/dl以上の高値例がそれ未満の低値例よりHtを維持するためのrHuEPOの投与量が多かったことを報告しており、今回の結果との共通性が示唆される。

CHrの変動を症例毎でみると、I群ではほとんどの症例でわれわれが以前に提示した⁷⁾鉄欠乏のカットオフ値のCHr 32pg未満まで低下したのに対して、II群ではカットオフ値まで低下した症例は10例中1例のみで、発症時の測定値にも注意が必要であると思われる。

以上のことから、CRPが低値で感染症が軽

度の時には急性炎症蛋白であるFrtの上昇やTSATの低下がみられても保存鉄から利用鉄への移行障害はみられず、CRPが高値で炎症が強い時には利用鉄の低下が惹起されて貧血の増悪が発生する機序が示唆された。このような状態下では、CHrが正確に利用鉄の動態を反映していることが考えられる。

【IV. 結 語】

維持血液透析患者で急性感染症罹患時に貧血が増悪した症例としなかった症例に分け、鉄代謝検査の推移を検討した。

- (1) 貧血が増悪しなかった症例ではTSATの低下とFrtの上昇がみられたが、CHrは変動しなかった。
- (2) 貧血が増悪した症例ではTSATの低下とFrtの上昇だけではなくCHrの低下もみられたが、発症時のCRPは貧血が増悪しなかった症例より高値であった。
- (3) 炎症前後での Δ CRPとの相関で Δ CHrは Δ TSATより強い相関を示し、 Δ Htと有意な相関がみられたのは Δ CHrだけであった。

以上より急性感染症罹患時のCHrはTSATやFrtのような非特異的な影響を受けることなく、正確な利用鉄の動態を表していると考えられる。

【文 献】

- 1) Nissenson AR : Achieving target hematocrit in dialysis patients ; new concepts in iron management. Am J Kidney Dis 1997 ; 30 : 907-911
- 2) Fishbane S *et al.* : Reticulocyte hemoglobin content in evaluation of iron status of hemodialysis patients.

Kidney Int 1997 ; 52 : 217-222.

- 3) Mittman N *et al.* : Reticulocyte hemoglobin content predict functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. Am J Kidney Dis 1997 ; 30 : 912-922
- 4) Cullen P *et al.* : Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 659-665
- 5) 原田篤実ほか：網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) を用いた透析患者の鉄代謝の評価。腎性貧血研究会 平成12年度研究報告集 2001 ; 185-192
- 6) 宮田安治ほか：網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) を用いた慢性血液透析患者の鉄不足の臨床的評価。医学検査 2002 ; 51 : 18-22
- 7) 宮田安治ほか：rHuEPO使用中の慢性血液透析患者の鉄欠乏診断における網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) のカットオフ値の検討。臨床透析 2002 ; 18 : 115-119
- 8) Bárány P *et al.* : High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 565-568