

## 第 1 章 腎性貧血の診断

- 1) 腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないものをいう。保存期 CKD 患者では、血中 EPO 濃度の測定が診断に有用なことがある。
- 2) EPO 産生低下以外の貧血発症要因として、何らかの因子による赤血球造血の抑制・赤血球寿命の短縮・鉄代謝の障害・透析回路における残血・出血・栄養障害など、さまざまな因子の関与が想定されているが、十分に解明されていない。
- 3) 貧血の診断基準値としてはヘモグロビン (Hb) 値を用いるべきであり、日本人における貧血の診断は年齢、性差を考慮して以下の基準で行うのが妥当である。腎性貧血の診断基準はこれに従う。ただし、治療における判断は各章に推奨・提案する内容を基準に行う。

	60 歳未満	60 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
--	--------	---------------	--------

	男性	Hb 値 < 13.5 g/dL	Hb 値 < 12.0 g/dL	Hb 値 < 11.0 g/dL
--	----	------------------	------------------	------------------

	女性	Hb 値 < 11.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL
--	----	------------------	------------------	------------------

- 4) 腎性貧血の診断では、貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある。

血液疾患の鑑別には

- ① 白血球、血小板異常の有無 (芽球の存在を含めた分画、形態、数の異常)
- ② MCV 値による貧血の分類 (小球性・正球性・大球性)
- ③ 網赤血球数の増減
- ④ 血中 EPO 濃度の測定  
が役立つ。

### 【解説】

- 1) 腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないものをいう。保存期 CKD 患者では、血中 EPO 濃度の測定が診断に有用なことがある。

腎臓における EPO 産生細胞は近位尿細管周囲間質に存在する線維芽細胞様細胞とされ、局所の酸素分圧低下に反応して EPO を産生する<sup>1)</sup>。EPO 産生細胞周囲の酸素分圧は、動脈からの酸素供給と組織における酸素消費量のバランスで決定されるが、酸素供給は腎血流量、ヘモグロビン (Hb) 濃度などによって規定され、一方、酸素消費量は主に尿細管での Na 再吸収機能によって規定される<sup>2)</sup>。

CKD 症例では腎血流量低下によって組織への酸素供給は低下しているが、同時に尿細管障害によって局所の酸素消費量も低下しているため、最終的に尿細管周囲の酸素分圧は比較的保たれることが多いと推測されている。その場合、低酸素に反応した EPO 産生刺激は不十分となるため、何らかの理由で Hb 値の低下が発生すると EPO 増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、貧血状態が持続することになる。このように Hb 値の低下に見合った十分量の EPO が産生されない (相対的欠乏) ことで顕在化する貧血が腎性貧血の本質と考えられる。

Hb 値と血中 EPO 濃度の関連についてはこれまでに少数の報告があるが、造血不全疾患 (再生不良性貧血, MDS など) において Hb 値 10 g/dL 未満の貧血症例は大部分が EPO > 50 mIU/mL (RIA あるいは CLEIA 法) を示すのに対して<sup>3,4)</sup>、CKD 患者では多くが EPO < 50 mIU/mL (ELISA あるいは CLEIA 法) である<sup>5,6)</sup> (EPO 値には測定法間誤差が存在する可能性があるが十分には評価されていない)。また、CKD stage が増悪するに従って、Hb 値低下に反応した EPO 濃度上昇が抑制されることも報告されており<sup>6)</sup>、CKD では腎障害を合併しない場合に比べて、同

一の Hb 値でも EPO 産生が亢進しにくいことが明らかになっている。

大部分の CKD 症例において、血中 EPO 濃度は Hb レベルにかかわらず基準値内に保たれている<sup>5,6)</sup>。これは、CKD では EPO 増加による貧血回復へのフィードバックが十分にかからないことを示しているが、同時にほかにも貧血をきたす要因が存在することを示唆している。CKD に伴う何らかの病態が関与するものと考えられるが、その詳細は十分に解明されていない。

## 【解 説】

- 2) EPO 産生低下以外の貧血発症要因として、何らかの因子による赤血球造血の抑制赤血球寿命の短縮・鉄代謝の障害・透析回路における残血・出血・栄養障害など、さまざまな因子の関与が想定されているが、十分に解明されていない。

腎臓における相対的 EPO 産生能低下に加えて、CKD ではさまざまな要因が貧血に関与することが報告されている。

### ① 赤血球造血の抑制

CKD 患者ではさまざまな尿毒症性毒素が血液中で増加し、これらが赤芽球造血を抑制する可能性が従来から指摘されている<sup>7,8)</sup>。しかし、抑制物質として明確な尿毒症は確定されておらず、その関与については曖昧な点が多く残されている。一部の CKD 症例では赤芽球の EPO 感受性低下をひき起こすインターフェロンや TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの増加が報告されており<sup>9,10)</sup>、サイトカインの異常が CKD 貧血に関係する可能性が指摘されている。

### ② 赤血球寿命の短縮

CKD 患者では赤血球寿命が短縮することが古くから報告されている。その程度は報告によって異なるが、30～60% 程度の短縮とするものが多い。放射性同位元素を用いた最近の解析では、透析患者の場合赤血球寿命は約 20% 短縮すると報告されている<sup>11)</sup>。寿命短縮の原因として、赤血球膜障害による浸透圧脆弱性、変形能の障害、赤血球代謝障害などがあげられているが、詳細不明な点も多く残されている。

### ③ 鉄代謝の障害

CKD 患者では炎症性サイトカインである IL-6 を介して肝臓でのヘプシジン合成が亢進し、腎臓でのクリアランスも低下していることから、血中ヘプシジン濃度が上昇することが知られている<sup>12)</sup>。ヘプシジンは細胞内から血液中への鉄放出を抑制するペプチドホルモンであり、その増加は血清鉄の低下と細胞内鉄の増加（フェリチン増加）をきたすため、骨髄での鉄利用障害をひき起こし、貧血の原因となる（機能的鉄欠乏）。ヘプシジン増加は慢性炎症に伴う貧血の重要な原因として認知されているが、CKD でも同様の病態が関与していることが明らかになってきている。

### ④ 透析回路における残血、出血

### ⑤ 栄養障害

CKD 患者では程度に差はあるものの、何らかの栄養障害をきたすリスクが高い。ビタミン、葉酸など造血に必要な栄養素が不足しても貧血が進行する。

CKD に伴うこれらの要因がヘモグロビンの低下をきたし、腎臓での不十分な EPO 産生が貧血の維持に関係すると想定されるが、どの要因がどの程度貧血に関係しているのか、その詳細については現在でも十分には解明されていない。

## 【解 説】

- 3) 貧血の診断基準値としてはヘモグロビン (Hb) 値を用いるべきであり、日本人における貧血の診断は年齢、性差を考慮して以下の基準で行うのが妥当である。腎性貧血の診断基準はこれに従う。ただし、治療における判断は各章に推奨・提案する内容を基準に行う。

	60 歳未満	60 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
男性	Hb 値 < 13.5 g/dL	Hb 値 < 12.0 g/dL	Hb 値 < 11.0 g/dL
女性	Hb 値 < 11.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL

表 1 日本人の年齢, 性別 Hb 値

	(三輪血液学第3版) <sup>13)</sup>		(理科年表) <sup>14)</sup>
	19~60 歳	60~69 歳	70~79 歳
男性 (Mean ± SD)	15.3 ± 0.9 g/dL	13.8 ± 0.9 g/dL	13.5 ± 1.2 g/dL
女性 (Mean ± SD)	13.3 ± 0.9 g/dL	12.5 ± 1.0 g/dL	12.2 ± 0.9 g/dL
男性 (Mean - 2 SD)	13.5 g/dL	12.0 g/dL	11.1 g/dL
女性 (Mean - 2 SD)	11.5 g/dL	10.5 g/dL	10.4 g/dL

表 2 EBPQ ならびに KDOQI の貧血診断基準

	EBPG <sup>15)</sup>	KDOQI <sup>16)</sup>
成人男性	Hb < 13.5 g/dL	Hb < 13.5 g/dL
成人女性	Hb < 11.5 g/dL	Hb < 12.0 g/dL
70 歳より高齢の男性	Hb < 12.5 g/dL	

健常人の生理的なヘモグロビン (Hb) 値は, 年齢, 性, 人種などによって異なるため, 診断基準はこれらの要因を考慮して設定する必要がある. そして, 貧血の診断基準値としては, 一定の基準によって健常と判断された日本人の Hb 値に基づく, 平均値 - 2 SD (SD: 標準偏差) を用いるのが妥当と考えられる. 表 1 に日本人における Hb 値に関するデータを, 表 2 に海外の貧血診断基準を示す.

なお, 治療開始, 治療目標など治療における Hb 値の判断は, 後の各章で推奨・提案する内容を基準に行う.

現在一般に行われている自動分析器による血液検査では, 赤血球数, Hb 値, MCV が実測値であり, ヘマトクリット (Ht) 値は計算によって求められている. Hb 値は採血後も比較的安定しているが, MCV は採血後の時間経過とともにさまざまな影響によって変化することがあり, Ht 値もそれに従って変動するため, Ht 値を実測しない場合には, 貧血の診断は Hb 値を用いることが勧められる.

## 【解 説】

4) 腎性貧血の診断では, 貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある.

血液疾患の鑑別には

- ① 白血球, 血小板異常の有無 (芽球の存在を含めた分画, 形態, 数の異常)
- ② MCV 値による貧血の分類 (小球性・正球性・大球性)
- ③ 網赤血球数の増減
- ④ 血中 EPO 濃度の測定

が役立つ.

さまざまな疾患によって貧血が引き起こされるが, 腎性貧血の診断にあたっては, 血液疾患の鑑別が重要である. 図 1 に鑑別の流れの 1 例を示す.

なお, 腎性貧血では EPO 産生は抑制されており, CKD 患者では EPO 濃度は基準値に入ることが多い. したがって, EPO の絶対値は産生低下の明確な判断基準にはならず, Hb 値との比較が重要である.

保存期 CKD 患者における遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの国内臨床試験 (中外製薬株式会社およびキリンファーマ株式会社) における, クレアチニン値  $\geq 2$  mg/dL あるいはクレアチニークリアランス値  $\leq 30$  mL/min で Hb 値  $< 10$  g/dL の患者データの再解析報告によると, 422 例の血中 EPO 濃度の平均  $\pm$  SD は  $22.7 \pm 12.1$  mIU/mL (5.0~151.0 mIU/mL) であり, 平均 + 2 SD は 46.9 mIU/mL であることが示されており<sup>17)</sup>, 海外の報告<sup>5,6)</sup>でも, CKD stage 3 の症例の一部には EPO 100 mIU/mL 程度まで増加が認められるものの, ほぼ類似の結果が得られている. 一方, 血液疾患では大部分の症例で EPO  $> 50$  mIU/mL を示す<sup>3,4)</sup>.

以上より, EPO 測定は腎性貧血診断の補助的検査として有用であり, CKD 患者では, Hb 値  $< 10$  g/dL の貧血が認められるものの EPO  $< 50$  mIU/mL であれば腎性貧血として矛盾しないと判断される. 一方, EPO  $> 50$  mIU/mL の場合には, 腎臓における EPO 産生反応は比較的保たれている可能性があり, 貧血をきたす他疾患の存在も検討する必要がある. 特に EPO  $> 100$  mIU/mL の場合は注意すべきと考えられる.

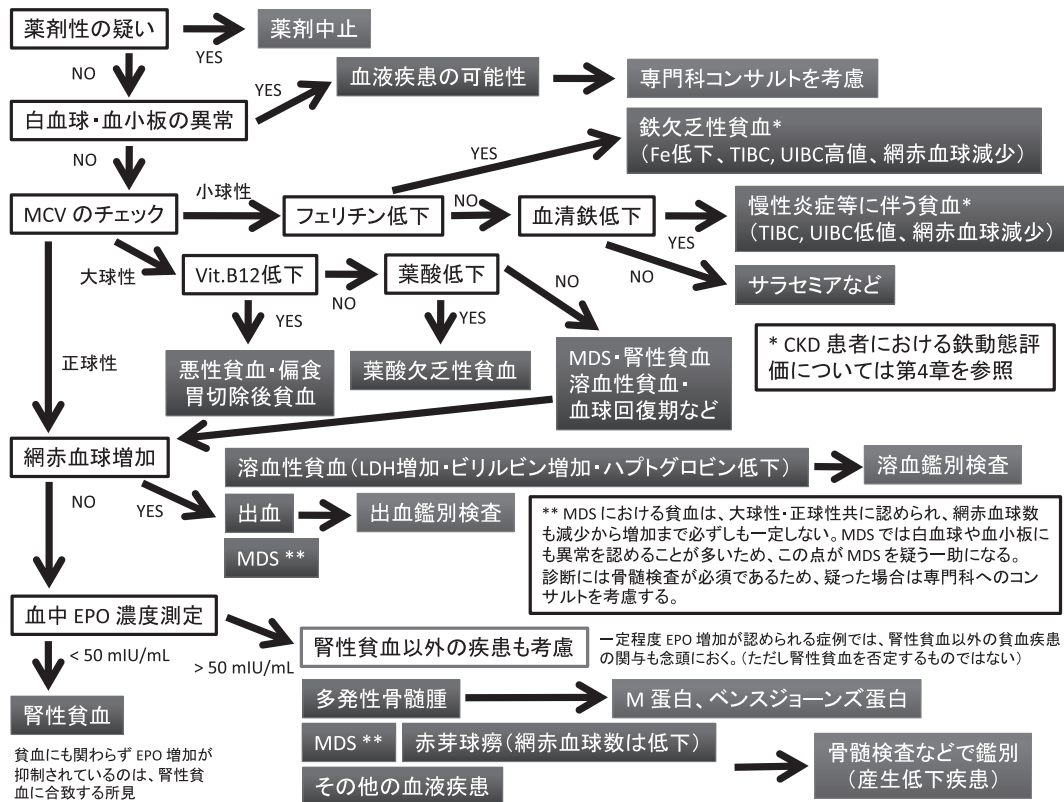


図 1 血液疾患の鑑別

<参考> 貧血の鑑別診断に有用な検査項目

- ・血算 (白血球数, 白血球像, Hb, MCV, 網赤血球数, 血小板数)  
異常血球判定のため, 白血球像は器械による自動判定ではなく, 検査技師による目視検査が必要
- ・鉄代謝指標 (血清鉄, UIBC, 血清フェリチン値, トランスフェリン飽和度)  
血清フェリチン低値の場合は, 絶対的鉄欠乏と診断できる。
- ・便潜血
- ・一般生化学検査 (BUN, クレアチニン, LDH, ビルルビン, CRP など)
- ・ビタミン B<sub>12</sub>, 葉酸, 亜鉛, 銅
- ・クームス検査, ハプトグロビン  
溶血の鑑別に重要
- ・血清蛋白分画, 尿中ベンスジョーンズ蛋白, 血清免疫グロブリン値  
多発性骨髄腫の鑑別に必須
- ・甲状腺機能
- ・血中 EPO 濃度
- ・骨髄検査 (造血系疾患が疑われる場合)

網赤血球は骨髄での赤血球造血を反映しており, 溶血など慢性的に赤芽球造血が亢進している場合や化学療法からの回復期などに網赤血球は増加するが, 腎性貧血を含めて産生低下型貧血では正常~減少を呈する. 造血回復の場合, 網赤血球はヘモグロビンの増加に先立って増加するため, ヘモグロビン回復の pilot marker として有用である.

ESA 投与後に造血回復が認められる場合も, 典型例では Hb 回復の前に網赤血球の増加が認められる. このため, ESA 反応性の指標として網赤血球のモニターは有用である. 通常投与開始 1~2 週間の間に増加が認められ, その後 Hb 値が増加する. 網赤血球増加が peak out すると Hb 値増加は緩やかになり, 最終的に安定するため, ESA 開始後は少なくとも 2 週間ごとに網赤血球の測定を行うのが適当と考えられる.

なお、網赤血球数の評価には絶対数（赤血球数×網赤血球割合）を用いることが推奨されているが、絶対数は元の赤血球数に大きく左右されるためばらつきが大きくなることに注意が必要である。このため実際には貧血の程度や赤血球数を考慮して、絶対数と網赤血球割合の双方を用いて増減を判断するのがよいと考えられる。ただし、血球回復期には絶対数、割合値ともに増加が認められるため、どちらを利用しても判断可能である。

網赤血球絶対数の標準値は文献によって異なり絶対的な基準は存在しないが、赤血球数が正常範囲内である場合は 5 万～10 万/ $\mu\text{L}$  が目安となる。

#### 文献

- 1) Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration. *Blood* 1989; 74: 645-51.
- 2) Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 415-25.
- 3) Urabe A, Mitani K, Yoshinaga K, et al. Serum erythropoietin titers in hematological malignancies and related diseases. *Int J Cell Cloning* 1992; 10: 333-7.
- 4) Suzuki T, Oh I, Ohmine K, et al. Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2015; 101: 32-6.
- 5) Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; 66: 1206-11.
- 6) Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2900-8.
- 7) Besarab A, Ayyoub F. Anemia in renal disease. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (R. Schrier), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007: 2406-30.
- 8) Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
- 9) Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1776-84.
- 10) Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991; 78: 2564-7.
- 11) Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TC, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 591-8.
- 12) Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726-41.
- 13) 渡辺清明, 影岡武士. 基準範囲について. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修, 三輪血液病学第3版, 東京: 文光堂, 2006: 2017-27.
- 14) ヒト血液成分の基準値. 国立天文台編纂, 理科年表 (平成 14 年), 東京: 丸善, 2001: 888.
- 15) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): ii1-ii47.
- 16) KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl. 3): S9-S145.
- 17) 椿原美治 (日本透析医学会腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ). 腎性貧血を呈する保存期慢性腎不全患者の血漿 EPO 濃度の解析. *日腎会誌* 2007; 49: 292.