

## 小児の腎性貧血

### —エリスロポエチン血中濃度との関連—

#### 小児慢性腎疾患の予防・管理に関する研究 慢性腎炎・腎不全の疫学に関する研究

都築一夫、伊東重光

小児の腎性貧血と血中エリスロポエチン(EPO)濃度との関係を検討した。腎機能の低下とともに造血能は低下し貧血が進行するが血中EPO濃度には一定の傾向がない。腎性貧血には他の貧血の如き血中EPO濃度の著明な上昇はない。即ち、本症ではEPOの産生ないし分泌の障害があり、造血能の低下が大きな要因を占めている。又、血中EPO濃度と造血能の間には弱い正の相関があり、骨髄はある程度EPOに反応することが予測される。

chronic renal failure, anemia, erythropoietin.

#### I 研究方法

小児腎不全の最大の合併症の一つである貧血(腎性貧血)と造血因子であるエリスロポエチン(EPO)の関係を検討するために血中EPO濃度を測定した。

18才未満で腎死に至った末期腎不全症例と18才未満の未透析症例の併せて41症例を対象とし、51回の採血を行い血中EPO濃度を測定した。内訳は男22検体、女29検体、年齢は4~24才(平均 $\pm 1.5$ , SD= $12.8 \pm 4.6$ )である。基礎疾患の内訳は、慢性腎炎16例、急速進行性腎炎1例、ネフローゼ症候群3例、SLE3例、溶血性尿毒症性症候群1例、腎動脈硬化症1例、原発性高尿酸尿症1例、腎低~異形成6例、若年性ネフロン癆1例、慢性腎盂腎炎7例、prune-belly症候群1例である。また、未透析症例を血清クレアチニン値(S-Cr)に応じて3群に分類した。即ち、 $S-Cr < 1.0 \text{ mg/dl}$ を腎機能正常群、 $1.0 \text{ mg/dl} \leq S-Cr < 2.0 \text{ mg/dl}$ を腎機能軽度低下群、 $S-Cr \geq 2.0 \text{ mg/dl}$ を腎機能高度低下群としたが、各々8検体、9検体、19検体であり、透析症例群

は15検体であった。尚、著明な鉄欠乏のある症例や蛋白同化ホルモン、メピチオスタンなどの造血剤を使用している症例は除外した。又、腎移植後の12検体以外は免疫抑制剤などの骨髄抑制作用のある薬剤は使用しておらず、移植腎機能良好例はいずれも貧血を認めていない。検体は血漿または血清に分離した後、スペシャルファレンスラボラトリー社に依頼しrecombinant Erythropoietin(r-EPO、キリンビールアムジェ社)とこの抗血清

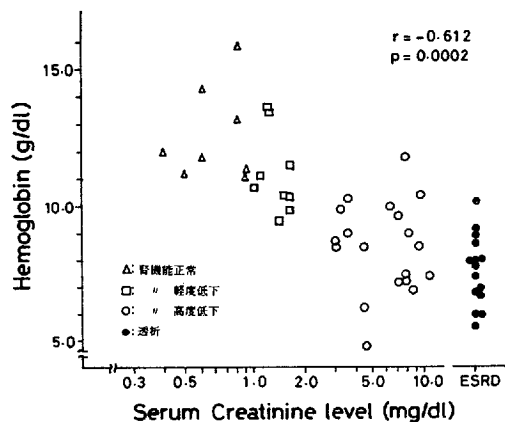


図1 血清クレアチニン値と血色素濃度

社会保険中京病院小児科

Kazuo Tsuzuki, Shigemitsu Ito

Department of Pediatrics, Chukyo Hospital

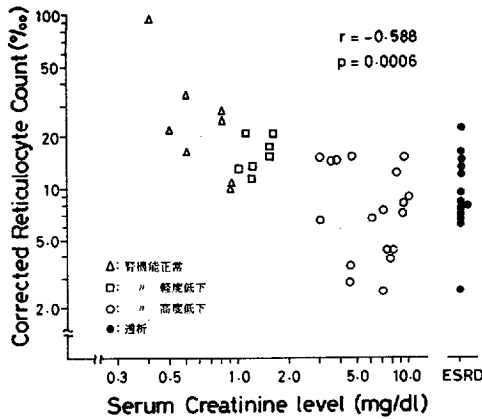


図2 血清クレアチニン値と補正網状赤血球 (CRC)

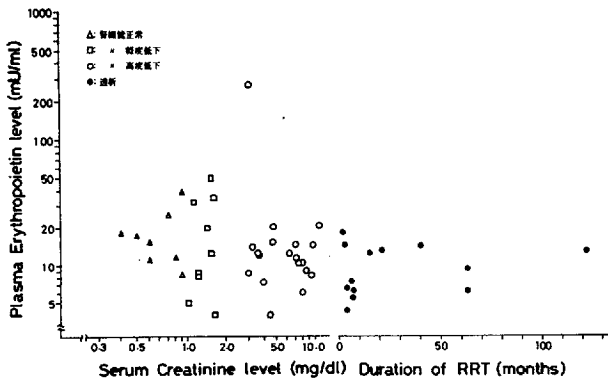


図3 血清クレアチニン値と血中エリスロポエチン濃度。尚、末期腎不全症例については腎補助療法 (renal replacement therapy, RRT)の期間との関係を示した。

を用いたラジオイムノアッセイ (RIA) により測定した。尚、反応は非平衡法で実施し、B/F分離はPEG法で行った。健常人による正常値は8~30  $mu/ml$ である<sup>1)</sup>。

EPO測定用の採血と同時に末梢静脈血の赤血球数、血色素濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht) も自動血球計数装置CC800 (東亜医用電子) で測定し、網状赤血球数もBre-

cher法で算定した。尚、造血能の指標として、補正網状赤血球数 (Corrected Reticulocyte Count, CRC) を次の式により求めた。即ち、 $CRC = [網状赤血球\%] \times [Ht (\%)] + 45$ である<sup>2)</sup>。

## II 結果

未透析症例において、S-CrとHbとの間には有意の負の相関が認められた ( $r = -0.612$ ,  $P < 0.001$ )。S-Crが1.5  $mg/dl$ を超えたあたりからHb濃度が低下し始めるようである。(図1)。S-CrとCRCとの間に有意の負の相関が認められた (図2,  $r = -0.589$ ,  $P < 0.001$ )。

S-Crと血中EPO濃度との間には特に負の相関は認められず、むしろS-Crが1.0~2.0  $mg/dl$ の症例に血中EPO濃度の高い傾向が認められた。一方、腎機能が高度に低下してもEPO血中濃度が5  $mu/ml$ を割るような異常低値例も稀であった。又、透析期間とEPO血中濃度との関係を見たが、特に一定の傾向は認められなかった (図3)。

HtとEPO血中濃度との関連を図4に示す。腎機能正常の貧血患者におけるEPO血中濃度を参考までに点の集合で示し

たが、貧血の進行 (Htの低下) に伴い、指数関数的にEPOの血中濃度が上昇している<sup>3)</sup>。自験例においても、腎機能が正常ないし軽度低下例ではこの関係が比較的良好に保たれているが、腎機能が高度に低下した症例や透析例ではHtが低下してもEPO血中濃度が上昇する傾向は認められなかった。

HbとCRCとの間には有意の正の相関が認

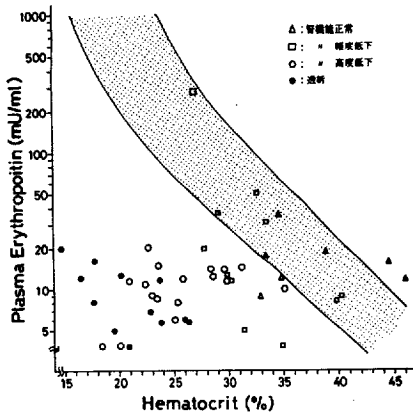


図4 ヘマトクリット値と血中エリスロポエチン濃度。点の集合は腎機能正常の貧血患者における血中エリスロポエチン濃度を示す。

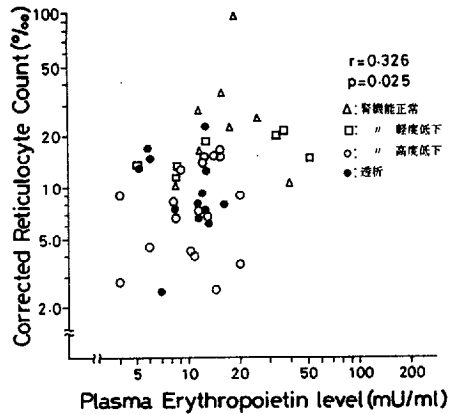


図6 血中エリスロポエチン濃度と補正網状赤血球(CRC)

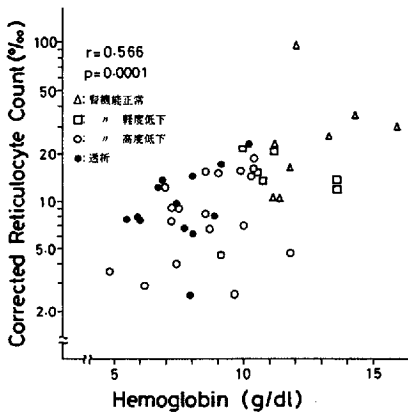


図5 血色素濃度と補正網状赤血球(CRC)

められた(図5、 $r = 0.566$ ,  $P < 0.001$ )。一方、EPO血中濃度とCRCとの間には弱い正の相関があった(図6、 $r = 0.325$ ,  $P = 0.025$ )。

Ⅲ 考察

小児の腎不全において貧血はほぼ必発の合併症であり、頻回の輸血を要する症例も少なからず存在し等閑に付すことのできない問題である。腎性貧血の機序としては、造血能の低下、出血

などによる喪失、赤血球寿命の短縮などが挙げられ、又、その原因としては、腎でのEPO産生の低下、低栄養、催貧血因子(尿素素)の貯溜などが考えられている。

自験例ではS-Crが $1.5 \text{ mg/dl}$ を超えたあたりからHbが有意に低下し始め、早期から貧血が始まっている。今回は造血能の指標として補正網状赤血球数(CRC)<sup>2)</sup>をとりあげたがHbと同様、腎機能の低下にともなって有意に低下する。即ち、腎性貧血の原因として造血能の低下が大きな比重を占めていると考えられる。HbとCRCの間に有意の正相関がある(図5)こともこの考えを支持している。一方、血中EPO濃度は腎機能低下との間に一定の関係を有さず透析期間が長くなってもその濃度が低下することはない。貧血とEPO血中濃度との関係を見ると、高度腎機能低下例や透析例においては、腎機能正常な貧血患者におけるようなEPO血中濃度の急峻な上昇は認められなかった(図4)。これは貧血(血中 $O_2$ 分圧の低下)という刺激に対するEPOの産生ないし分泌が不十分であるためと結論づけられる。

最後にEPO血中濃度とCRCとの間には弱い正の相関が認められた(図6)。この結果に対しては、単に腎機能が低下するとEPOの産

生も造血能も共に低下することを示したに過ぎないとも考えられるが、血中EPO濃度とS-Crとの間に有意の相関がなかった(図3)ことを考え合わせると、腎性貧血においても骨髓はある程度EPOに対して反応している所見と読み取ることが出来る。但し、その相関が弱いのは、腎性貧血の原因がEPOの相対的不足という単一原因によるものではなく複合した原因によるものであることを表しているものと思われる。但し、EPOの合成が可能<sup>4)</sup>となり既に成人の腎性貧血患者に対する臨床試験からその有効性が示されていること<sup>5)、6)</sup>と、図6から導かれる結論とを重ね合わせると、小児の腎性貧血に対してもEPOは十分に期待のもてる薬剤ではないかと考えている。

#### IV 文献

- 1) 血中エリスロポエチン基礎検討資料。  
(株) スペシャルレファレンスラボラトリー-研究部
- 2) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology (7th ed). Lea & Febigen, Philadelphia, :P781, 1974.
- 3) Jaime Caro, Stephen Brown, Orin Miller, Thomas Murray & Allen J. Erslev: Erythropoietin level in uremic nephric and anephric patients J. Lab. Clin. Med, 93:449-458, 1979.
- 4) Jacobs, K., Shoemaker, C., Ruder-sdorf, R., et al: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 313:806-810, 1985.
- 5) Christopher G. Winearls, Desmond O. Olover, Martin J. Pippard, Cecil Reid, Michael R. Downing, P. Mary Cotes: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet 2, 1175-1177, 1986.
- 6) Joseph W. Eschbach, Joan C. Egrie, Michael R. Downing, Jeffrey K. Browne, John W. Adamson: Correction of the anemia 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.

[abstract]

Renal Anemia in Children

— its relation to plasma

erythropoietin level —

We measured plasma erythropoietin (EPO) level and corrected reticulocyte count (CRC) of peripheral blood as a marker of erythrocyte productivity in children with renal anemia. Hemoglobin level and CRC are decreasing as increment of serum creatinine level, but plasma EPO level does not decrease, significantly. Marked elevation of plasma EPO level, which is observed in anemia with normal kidney function, does not exist in renal anemia. There is significantly positive relation between plasma EPO level and CRC. we conclude that the production or secretion of EPO is disturbed and inhibited productivity of erythrocyte is a major factor of renal anemia in childhood. We also expect that administration of EPO may improve erythrocyte productivity in children with renal anemia.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



小児の腎性貧血と血中エリスロポエチン(EPO)濃度との関係を検討した。腎機能の低下とともに造血能は低下し貧血が進行するが血中 EPO 濃度には一定の傾向がない。腎性貧血には他の貧血の如き血中 EPO 濃度の著明な上昇はない。即ち、本症では EPO の産生ないし分泌の障害があり、造血能の低下が大きな要因を占めている。又、血中 EPO 濃度と造血能の間には弱い正の相関があり、骨髄はある程度 EPO に反応することが予測される。