

Tips for ESA treatment of renal anemia

世界の腎性貧血ガイドラインでは、予後の最も良好な hemoglobin (Hb) 値を過去の論文から検討し、Hb を 10-12g/dl に維持するように、erythropoiesis stimulating agent (ESA) と鉄を用いて治療方針を立てることが推奨されている (1) (2) (3)。すべての臨床医は、ガイドラインに基づき、Hb がこの範囲を逸脱すると ESA 投与量を変更し Hb 値を調整することになる。しかしながら、直接 ESA の影響を受ける red blood cell (RBC) 数は全く注目されていない。

透析患者は、①ESA で erythroblast 数を確保し、②各 erythroblast が血清鉄の供給量に応じて Hb を合成し、③その Hb が mitochondria まで酸素を運び adenosine triphosphate (ATP) を産生することで、エネルギーを獲得している。臨床の現場では、酸素の運搬量、また、個々の赤血球に含まれる Hb 量を直接的には測定できない。そこで、臨床的には採取血液の全赤血球を溶血させ、赤血球内部の Hb を安定な複合体とし、その特異な吸光度を測定することで、Hb 総量が算出され、臨床医はこの値から酸素の運搬量やエネルギー産生能を概念的に捉えている。ガイドラインではこの Hb 総量を治療の指標にしているのである。

Hb 総量は、個々の赤血球に含まれるヘモグロビン量をすべて加算したものであり、赤血球数と各赤血球 Hb 濃度の 2 つの因子から導かれる臨床指標なのである。1929 年に Wintrobe は、個々の赤血球に含まれるヘモグロビン量の平均値 MCH (mean corporeal hemoglobin) を下記数式で提唱している (4)。

$$\text{MCH (pg/cell)} = \frac{\text{Hemoglobin in g} / 1000 \text{ ml of blood}}{\text{RBC count in millions/ml}}$$

MCH=Hb/RBC の関数は、Hb を 8、10、12、14g/dl に固定し、RBC と MCH を変数とすると、図グラフのように示される。このグラフは、Hb12 g/dl を満足させるには、RBC と MCH のいろいろな組み合わせが存在することを示している。例えば、貧血状態 Hb9.3 g/dl、RBC350x10⁴/ul、MCH26.7 pg/cell の Point A に対して、MCH はそのまま RBC を 450x10⁴/ul まで増加させたとき(Point B)、Hb は 12 g/dl である。一方、RBC は 350 x10⁴/ul のままで MCH を 34.3 pg/cell まで増加させたとき(Point D)、Hb はやはり 12 g/dl である。

ガイドラインは、グラフ上の Hb 10-12 g/dl の領域 (斜線) を保ち維持することを推奨していることになる。Point B と Point D は Hb12 g/dl であり good control として評価される。ここで Hb=RBC・MCH のグラフを利用する際に有利なことは、MCH に上限があることである (5)。通常はその範囲は 26 ~33 pg/cell (Japan, USA, Europe text book) である。透析患者さんでは、ビタミン 12 や葉酸が低下して MCH の最大値がやや大きくなることが多く (6)、また鉄欠乏症例も多く最低値は低下していることが多い。MCH の範囲を 20-34 と仮定すると、RBC が 350 x10⁴/ul の場合、Hb は 12 g/dl を超えることはないが (Point D)、RBC が 450x10⁴/ul であれば、簡単に Hb は 12 g/dl を超え 15.3 g/dl にまでも達してしまう (Point C)。その場合ガイドラインに従い、ESA を減量して Hb を 12 g/dl

に下げることになる。例えば、60 kgの患者さんが、鉄補充治療中に Point B が Point C まで上昇した場合、ESA 投与量を減らして RBC を $350 \times 10^4/\text{ul}$ まで下げ、Hb を 12 g/dl (Point D) まで下げる。患者さんの体液量を体重/13、また Hb 鉄を 3.4mg/g と換算すると、この間 Hb 鉄は 2400mg から 1883mg へと減少したことになる。この差の 517mg は貯蔵鉄に移行し、フェリチンが上昇する原因になる。

我々は、数種類の ESA と鉄補充手段を持っているのだから、それぞれ独立して介入し、RBC や MCH を調整することができる。ESA は EPO 受容体を持つ赤芽球系に直接作用して、RBC の総数を調節している。この反応には、ESA 濃度変化に伴う赤芽球前駆細胞の apoptosis や幼若赤血球の neocytolysis が関与していると推測される (7) (8)。一方、鉄が補充され血清鉄濃度が上昇すると、個々の赤芽球は、その膜表面に発現する transferrin receptor 1 (TfR1) を介して血清鉄を取り込み、ヘムとグロビンから赤芽球 Hb を合成する (9)。この TfR1 の発現は、細胞内鉄濃度に依存した post transcriptional regulation で制御されている。この場合、マクロファージや腸管上皮細胞の ferroportin からの血中への鉄の供給は、hepcidin-25 で調節されている (10)。

このように考えると、Hb12 g/dl がベストだと仮定すれば、腎性貧血の治療の技術的なコツは、まず RBC を $350 \times 10^4/\text{ul}$ 程度にセットし、次いで経口的に鉄を補充すると、Hb12 g/dl を超えることはなく、フェリチンを上昇させることなく、安心して治療を続けることができる。RBC を $350 \times 10^4/\text{u}$ 以上で維持しながら鉄を補充すると、Hb は容易に 12 g/dl を超え、ガイドラインが示す Hb10~12 g/dl の範囲内に維持することに労力が費やされ、神経質にならざるをえないのである。ガイドラインでは基準が設けられていない RBC や MCH は、もっと注目されるべきであり、これにより、ESA や鉄剤の使用量を減らすことにつながるであろう。

