

---

# 赤血球増加を呈する透析患者の検討

大谷 浩、後藤博之、多田光範  
秋田厚生医療センター 腎臓内科

## Analysis of hemodialysis patients with erythrocytosis

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Gotoh, Mitsunori Tada

Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

### <緒言>

透析患者においては、エリスロポエチンの産生低下により腎性貧血を来すことが多い。しかし一部の症例においては貧血を呈さず、むしろ赤血球増加をきたす症例の存在も知られている。今回我々は、当院における維持血液透析患者において貧血を呈さない症例の実態について調査したので報告する。

### <対象>

当院における維持血液透析患者140人のうちエリスロポエチン製剤の使用がなく、透析前のヘモグロビン（Hb）が3ヶ月以上13g/dlを越えている症例を対象とした。

### <調査方法>

週初めの透析前に、血算、Fe、total iron binding capacity (TIBC)、フェリチン、網状赤血球、エリスロポエチンを測定。瀉血を施行した症例では、瀉血後のHb、ヘマトクリット (Ht) を2週間毎に、フェリチン、Fe、TIBCを4週間毎に測定した。

また、赤血球增多の原因検索として、睡眠時無呼吸の有無（家人への聞き取りによる）、喫煙の有無、エコーによる腎嚢胞の評価、腎癌の有無、呼吸器病変、心および末梢血管病変の有無に関して検索した。

### <結果>

表1に対象症例のプロフィールを示す。症例は11例。男女比は男性10例、女性1例と圧倒的に男性が多かった。また年齢は39歳から74歳で、中央値は58歳であった。透析導入原疾患では、IgA腎症、巣状糸球体硬化症を含む慢性糸球体腎炎が4例、糖尿病性腎症が3例、良性腎硬化症1例、ループス腎炎1例、不明2例であった。透析歴は1年から最長25年、中央値は7年であった。Hbは、13.2～17.6g/dl、平均で14.7g/dlであった。降圧剤の使用状況については、アンギオテンシン受容体拮抗薬が3例に使用されており、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用例はなかった。

表1 対象症例プロフィール

Case No	性	年齢	原疾患	透析歴	Hb値 (g/dl)	降圧剤
1	M	66	良性腎硬化症	1年	14.1	Ca拮抗薬
2	M	74	不明	5年	15.2	ARB
3	M	43	糖尿病性腎症	4年	13.7	ARB
4	M	64	IgA腎症	22年	14.4	なし
5	M	58	不明	25年	17.6	なし
6	M	52	FSGS	7年	16.3	なし
7	F	39	ループス腎炎	6年	13.5	なし
8	M	56	慢性糸球体腎炎	9年	13.2	なし
9	M	42	糖尿病性腎症	6年	14.2	ARB
10	M	72	慢性糸球体腎炎	11年	14.7	なし
11	M	67	糖尿病性腎症	7年	15.2	Ca拮抗薬

ARB; Angiotensin II receptor blocker

表2 赤血球增加の原因検索

Case No	エリスロポエチン (mIU/ml)	網状 赤血球	睡眠時 無呼吸	喫煙	腎嚢胞	呼吸器 疾患	心疾患・末梢 血管病変	脾腫	その他
1	4.1	14	無	有	数個	無	ABI低下	なし	
2	17.6	NA	無	無	数個	無	なし	なし	
3	30.1	15	無	無	数個	無	なし	なし	
4	30.1	NA	無	無	多数	無	AS	なし	
5	65.4	29	無	無	多数	無	なし	あり	JAK2遺伝子 変異なし
6	79.4	32	有	無	数個	無	DCM	なし	
7	172	NA	無	有	数個	無	なし	あり	
8	182	NA	不明	有	多数	無	なし	なし	
9	231	17	無	無	数個	無	なし	なし	
10	NA	NA	無	無	多数	無	なし	あり	
11	NA	NA	有	無	数個	無	OMI	なし	

ABI; ankle brachial pressure index, DCM; dilated cardiomyopathy,  
OMI: old myocardial infarction

表2に赤血球増加の原因検索に関する検査成績を示す。エリスロポエチン値に関しては、10mIU/ml未満の低値を示す症例は1例、10～40mIU/mlの正常値例3例、40mIU/ml以上の高値例は5例であった。網状赤血球の著しい上昇例はなかった。2例に睡眠時無呼吸と考えられる症状があった。喫煙継続者は3例であった。また腎嚢胞はすべての症例に認められたが、5個以上の多数の嚢胞があった症例は4例であった。明らかな呼吸器疾患を持つ症例はなかった。心・末梢血管病変に関しては、拡張型心筋症が1例、陳旧性心筋梗塞が1例、Ankle Brachial Pressure Index (ABI)の低下が1例あった。脾腫は3例に認めたが、エリスロポエチン低値例には認めなかつた。また、Hb17.6g/dlまで上昇したCase 3においてJAK2遺伝子変異を検索したが変異は認めなかつた。

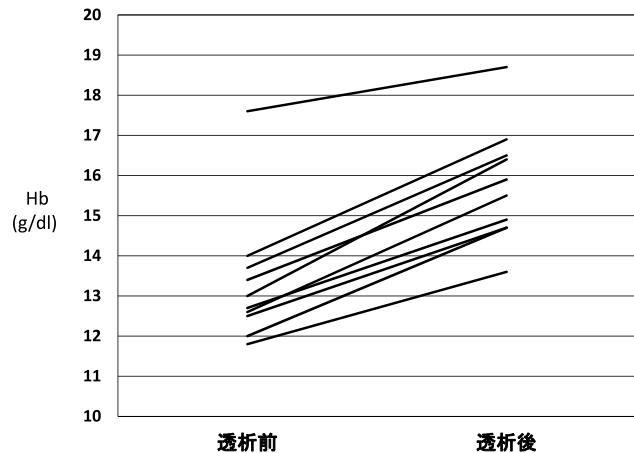


図 1 透析前後のHb値の変化

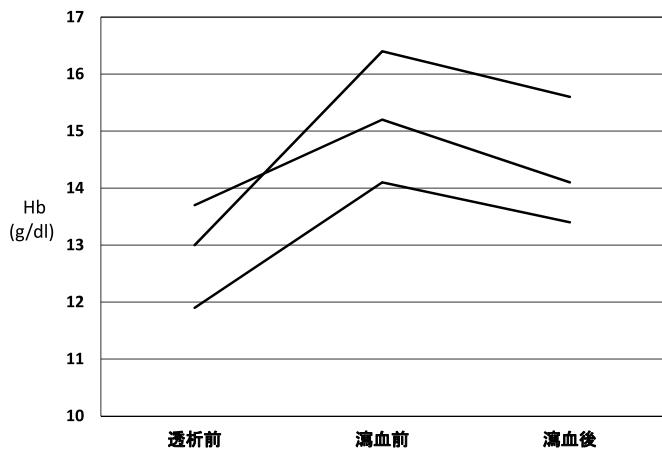


図 2 滉血前後のHb値の変化

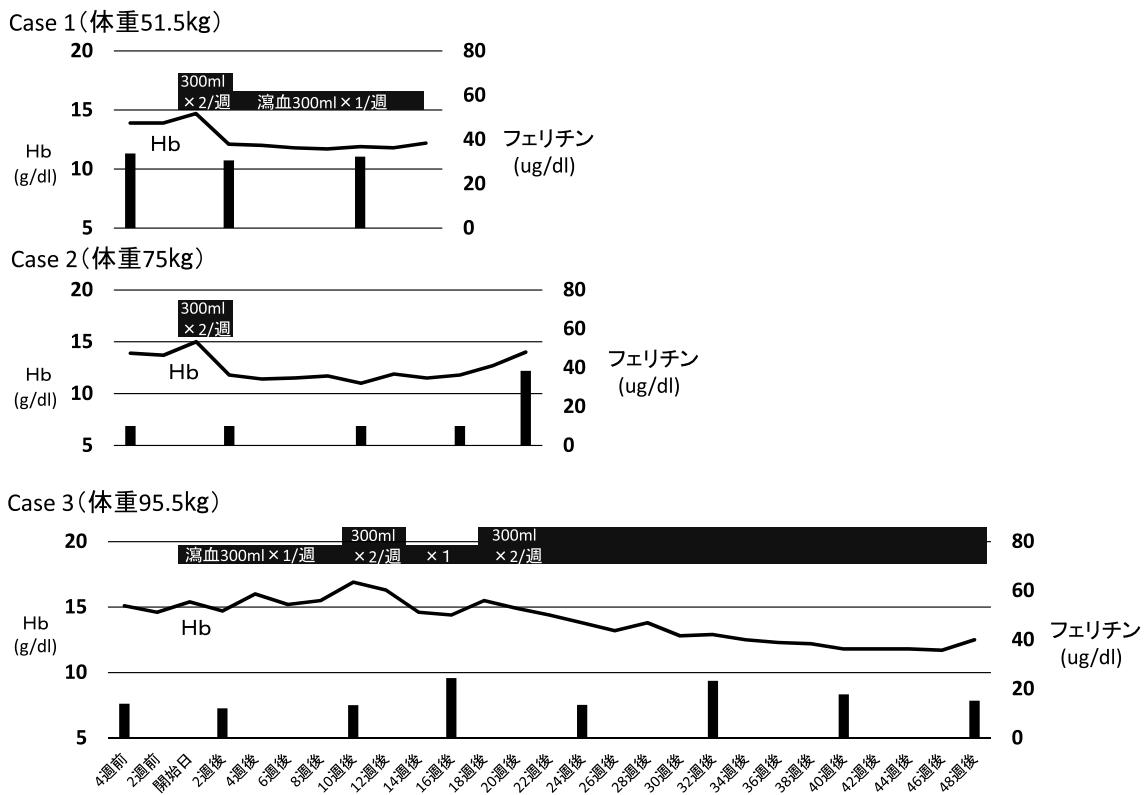


図 3 滉血によるHb、フェリチン値の推移

図 1 に透析前後のHbの変化を示す。平均dry weight 67.5kg、平均除水量3.47Lで、Hbは2.4g/dlの上昇 (Htで6.4%の上昇) であった。図 2 に300mlの滌血前後のHbの変化を示す。

透析により上昇したHbは、300mlの滌血により平均0.9g/dl低下 (Htで平均2.5%の低下) した。図 3 に代表的な3症例の滌血後のHbとフェリチンの推移を示す。Case 1 は透析前Hb14.7g/dlのため、300ml週2回の滌血を施行した。2週間の施行によりHbは約12g/dlに低下したため、以後、300ml週1回の滌血を継続している。一方Case 2 では、Hb15g/dlのため、300ml週2回の滌血を施行し、Hb 11.4g/dlと低下したため、滌血は中止した。その後Hbは増加せず安定していたが、

瀉血中止4か月頃から再び増加傾向にある。Case 3では、Hb15.4g/dlのため、瀉血300mlを週1回から開始した。しかしHbは16.9g/dlと逆に漸増傾向であったため、週2回に増やしたところ、Hbは減少した。その後、再び週1回の瀉血を試みたが、Hbは上昇し、現在は300ml週2回の瀉血を継続中である。以上より、瀉血によるHbコントロールの効果は、瀉血300ml週2回の施行後、約2週間で、Hb11～12g/dlの目標値へ到達することができた。しかしその後の維持瀉血は、体格により週1～2回の調節が必要であった。また、Case 2のようなフェリチンが低値例においては2週間の瀉血のみにて目標Hbに達したのちもHbは維持されているが、瀉血中止後約4ヶ月程度で再びHbの増加を認めていることから、2週間目以降の瀉血の継続の適否に関しては瀉血開始時のフェリチンにて予測し得た。

また図3に示すように3症例とも瀉血中、フェリチンは漸減傾向を示さなかった。図4に瀉血開始日と終了日（瀉血持続例では最終確認日）におけるフェリチンの変化を示す。評価可能であった5例で、2例が軽度低下し、3例が増加した（点線は週2回の瀉血例であるが、フェリチンは軽度増加している）。

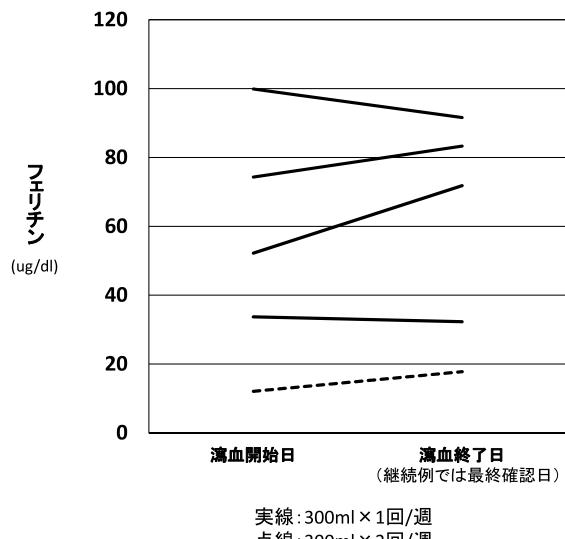


図4 瀉血前後のフェリチン

### ＜考察＞

貧血の評価尺度としてHbとHtが挙げられるが、今回は、血液透析による血液濃縮からの合併症予防という観点からの検討であるため、Htでの評価が合理的と思われた。しかしHt値は実測値ではなく、 $Ht = MCV \times RBC \times 10$ で求められるように、MCV値の影響を受ける。MCV値は採血時間や透析による浸透圧の変化などの影響を受けるため、日本透析学会では、HtではなくHbでの評価を勧めている<sup>1)</sup>。このため、今回の検討では、主にHb値を用いて評価を行った。

透析における赤血球増加の基準に関しては、わが国で行われた臨床研究において、Hb10～13g/dlの範囲では高Hb値に安全上問題のないことが示されていること<sup>2)3)</sup>、欧米のRCTにおいて、Hb値を13g/dl以上に増加させることによりイベント発症リスクの増加につながるとの報告があることより<sup>4)5)</sup>、今回、Hb13g/dl以上の症例を赤血球増加症例として対象設定した。

対象症例に関しては、男性に圧倒的に多いものの、年齢、原疾患および透析歴には一定の傾向はなかった。赤血球増加の原因に関する分類を表3に示す。エリスロポエチン高値を示すものは、睡眠時無呼吸症候群、

表3 赤血球增多症の分類

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| 1 相対的赤血球増加症(エリスロポエチン正常)  | 循環血漿量の減少による  |
|                          | 脱水、喫煙、ストレス多血症など  |
| 2 絶対的赤血球増加症              |  |
| 1) 一次性赤血球増加症(エリスロポエチン正常) | 真性多血症  |
| 2) 二次性赤血球増加症(エリスロポエチン高値) | ①低酸素血症<br>睡眠時無呼吸症候群、喫煙、<br>心肺疾患、末梢動脈疾患、肥満など<br>②エリスロポエチン産生腫瘍<br>腎癌など |
| 3) 原因不明                  |  |

---

喫煙、心肺疾患などの酸素欠乏状態に対する二次性のエリスロポエチン産生の亢進によるものや<sup>6)7)</sup> 後天性多発性囊胞腎、腎癌、胃癌などのエリスロポエチン産生組織の発生によるものが知られている<sup>8)9)</sup>。本検討では、表2に示すように、5例でエリスロポエチンは40mIU/ml以上の高値を示していた。また1例を除き、睡眠時無呼吸症候群や喫煙、多発性腎囊胞、心疾患を合併しており、これらのはずれかが影響したものと考えられたが、原因の正確な同定は困難であった。一方、エリスロポエチン低値～正常例も4例に認めた。真性多血症の可能性に関しては、臨床所見（白血球、血小板の増加を認めないこと、脾腫がないこと、JAK2遺伝子変異を認めないことなど）から考えにくく、また、循環血漿量減少による相対的赤血球増加症の可能性についても、ほぼ無尿の外来透析患者では透析直前のHb値が循環血漿量減少を反映したものとは考えにくく、相対的赤血球増加症は否定的と思われた。Attiaらは、エリスロポエチンに対する反応性不良例においてIL-10が高値であることを示し<sup>10)</sup>、また、Agarwalらは血清のアルブミン値が高いほどエリスロポエチンに対する感受性が高いことを示している<sup>11)</sup>。今回の検討では、赤血球増加症例でエリスロポエチンに対する感受性の程度に関しては、血清Alb値との関連も含め、明らかな原因は指摘できなかったが、エリスロポエチン低値～正常値の症例では、何らかの要因によりエリスロポエチンに対する反応性が亢進した結果である可能性も考えられた。

透析および瀉血前後のHbの変化についてみると、透析後にHbは平均2.4g/dl増加した。今回の症例の中では、Hb値が最高18.7g/dlまで増加し、胸苦などの症状を呈した症例があったことから、透析後にHb値がおよそ2.4g/dl程度増加すること、著しいHb高値例では循環障害を来す可能性のあることを念頭に置くべきと思われた。また、透析による増加は、瀉血によりおよそ0.9g/dl程度軽減されると推測された。

瀉血後のHb、フェリチンの推移に関して、今回の検討では、Hb14～15g/dl前後の症例では、瀉血300ml週2回を2週間施行することによりHbはほぼ目標値に達するものと考えられた。その後、体格により300ml週1～2回の施行にてHbは維持されたが、瀉血時フェリチン低値例では、2週間瀉血のみで、その後4ヶ月間、目標のHb値を維持できており、貯蔵鉄の減少が影響しているものと思われた。このことから、瀉血治療開始時のフェリチン値により、瀉血期間の調節が必要と考えられた。

一方、瀉血とフェリチン値の推移に関しては、瀉血後、フェリチン値が漸減するという変化は必ずしも認められず、むしろ瀉血後にフェリチンが増加する例のほうが多いという結果であった。今回検討した、3症例の平均体重は77.5kg、平均Hbは15.2g/dlであり、300mlの瀉血では計算上Hbで45.6gの除去となり、Feでは159mgの除去となる。一方、瀉血前後でHbは平均で0.9g/dl低下しているため、血管内から計算上48.8gのHbが失われたこととなる。週2回の瀉血2週間で計4回の瀉血が行われており、これにより、Hbは15g/dl前後から11g/dl前後へ低下している。これは、1回の瀉血でHbは0.9g/dl低下することから、4回では3.6g/dlの低下となり、瀉血による喪失分のHbが、血液内での低下Hbとほぼ一致し、この間、フェリチンの低下がなくても釣り合うことになる。しかし、その後、瀉血を1～2回／週で継続し、Hb濃度は安定しているにもかかわらず、フェリチンは漸減傾向を示していなかった。その間の食事などからの吸収も考えられるが、食事からのFe

---

の吸収量は1mg/日程度であるから、7日間でも7mg前後と少なく、喪失鉄量には足りない。Hbは著変なく推移していることから、貯蔵鉄からの喪失があると考えられるが、フェリチン値の変化とは一致していない。また、フェリチンは貯蔵鉄量を反映する以外に、炎症などの存在下でも上昇することが知られているが、今回の3症例では、CRPは評価期間にてほぼ陰性で経過しており、フェリチンの上昇を示唆するほかの原因は認められなかった。また、貯蔵鉄の相当量の低下がないとフェリチン値は低下してこない可能性も考えられたが、Waltersらは、血清フェリチン値と貯蔵鉄量の関係を検討しており、両者の直線状の正の相関関係を示している<sup>12)</sup>。このことから、今回の瀉血症例も実際、フェリチン値はほぼ貯蔵鉄量を反映しており、貯蔵鉄はそれほど低下していなかったものと考えられる。

透析患者における瀉血に関しては、これまでに、透析患者への輸血による鉄の過剰負荷に対して施行された報告<sup>13)14)</sup>があり、エリスロポエチン単独投与の場合より、エリスロポエチンに瀉血を併用した群で有意にフェリチン値の低下速度は速いことを示している。今回の検討で瀉血を持続したにも関わらず、フェリチン値がなぜ漸減傾向を示さなかつたのかに関しては、今後の検討課題である。

#### ＜結語＞

当院透析患者において赤血球增多を呈する症例の検討を行った。約8%の患者において赤血球增多を認め、睡眠時無呼吸、喫煙、多発性腎囊胞、心疾患などが原因として挙げられた。Hb値は透析前後で平均2.4g/dlの上昇を認め、瀉血300mlにて平均0.9g/dlの低下を認めた。300ml週2回の瀉血を2週間継続することにより、ほぼ目標Hb値（11～12g/dl）に達することができた。

#### ＜文献＞

- 1) 山本裕康、西 慎一、友 雅司、他：2015年度版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン、日本透析医学会雑誌 49：89-158、2016.
- 2) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M: Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. Ther Apher Dial 11: 220-226, 2007.
- 3) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S: Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. Ther Apher Dial 12: 72-77, 2008.
- 4) Parfrey PS, Forey RN, Wittreich BH, et al.: Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. J Am Soc Nephrol 16: 2180-2189, 2005.
- 5) Besarab A, Bolton WK, Browne JK: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 339: 584-590, 1998.
- 6) Nistico A, Lliescu EA, Fitzpatrick M, et al.: Polycythemia due to obstructive sleep

- 
- apnea in a patient on hemodialysis. *Hemodial Int* 14: 333–336, 2010.
- 7) Sheqwara J, Alkhatib Y, Dabak V, et al.: Idiopathic erythrocytosis in dialysis patients: A case report and literature review. *Am J Nephrol* 37: 333–338, 2013.
- 8) Edmunds ME, Devoy M, Tomson CRV et al.: Plasma erythropoietin levels and acquired cystic disease of the kidney in patients receiving regular haemodialysis treatment. *Br J Haematol* 78: 275–277, 1991.
- 9) Matsuo M, Koga S, Kanetake H, et al.: EPO-producing carcinoma in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 42: E3–4, 2003.
- 10) Attia FM, Tawfik GA, Kalil KA et al.: Production of interleukin-10 in serum and erythropoietin sensitivity in ESRD patients on hemodialysis. *Int Lab Hematol* 32: 524–529, 2010.
- 11) Agarwal R, Davis JL, Smith L: Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3: 98 –104, 2008.
- 12) WatersGO, Miller FM, Worwood M: Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Path* 26: 770–772, 1973.
- 13) Nomura S, Osawa G, Karai M: Treatment of a Patient with end-stage renal disease, severe iron overload and ascites by weekly phlebotomy combined with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 55: 210–213, 1990.
- 14) Lazarus JM, Hakim RM, Newell J: Recombinant human erythropoietin and phlebotomy in the treatment of iron overload in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16: 101–108, 1990.