

新里健暁 論文内容の要旨

主 論 文

Serum pro-Hepcidin Level and Iron Homeostasis in Japanese Dialysis Patients with Erythropoietin (EPO)-Resistant Anemia

(エリスロポイエチン抵抗性貧血を認める日本人の維持血液透析患者における血清 pro-hepcidin 値および鉄ホメオスターシスの検討)

Takeaki Shinzato, M.D., Katsushige Abe, M.D., Ph.D., Akira Furusu, M.D., Ph.D., Takashi Harada, M.D., Ph.D., Ken Shinzato, M.D., Ph.D., Masanobu Miyazaki, M.D., Ph.D., Shigeru Kohno, M.D., Ph.D.

(新里健暁, 阿部克成, 古巣 朗, 原田孝司, 新里 健, 宮崎正信, 河野 茂)

Medical Science Monitor, 2008; 14(9): CR431-437

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

【緒 言】

維持血液透析 (HD) 患者におけるエリスロポイエチン (EPO) 抵抗性貧血の原因として鉄欠乏が多いとされているが、一部の患者では鉄を十分に補充しても EPO 抵抗性を示し貧血が改善しない場合がある。以前より、慢性の炎症下では鉄の利用障害を来し貧血になる (ACD; Anemia of Chronic Disease) ことが知られているが、最近の研究では ACD の原因蛋白として hepcidin と名づけられた新規メディエーターの存在が注目されるようになってきた。

Hepcidin は肝細胞で主に産生されるアミノ酸 25 個からなる defensin like peptide で、鉄過剰状態・炎症状態・IL-6 により産生が促進され、貧血・低酸素血症・EPO の投与によりその産生は抑制される。Hepcidin は鉄の輸送蛋白である ferroportin-1 と結合して、その働きを阻害することで鉄の利用を低下させるとされている。

一方で、HD 患者は慢性的に炎症状態にあるといわれており、HD 患者における EPO 抵抗性貧血の一因として ACD が考えられるが、HD 患者における EPO 抵抗性貧血と hepcidin の関係については未だに明らかではない。今回我々は HD 患者における EPO 抵抗性貧血に hepcidin が関与しているか否かを検討した。

【対象と方法】

(1) 対象

6 ヶ月以上維持血液透析を行っており、文書にて同意の得られた HD 患者 180 名を対象とした。このうち、①悪性疾患、②骨髄異形成症候群、③ヘモクロマトーシス、④ヘモグロビン異常症、⑤明らかな出血性疾患 (Hb>2g/dl の低下)、⑥iPTH>500pg/ml、⑦血清 Al>20μg/dl が認められる患者を除外したところ 168 名が残った。168 名の HD 患者を年齢および性別をマッチさせた以下の 3 群に分けた。I 群:EPO 抵抗性貧血 (血

清フェリチン $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ でEPO 9000 単位/週を6ヶ月以上使用してもHb $\geq 10\text{g/dl}$ に満たない患者)のHD患者19名、II群:鉄欠乏性貧血(Hb $<10\text{g/dl}$ および血清フェリチン $<100 \mu\text{g/ml}$)のHD患者19名、III群:鉄欠乏および貧血が無いHD患者19名。これにIV群:健常群19名を加えた、4群(計76名)で比較検討した。各群において血清 pro-hepcidin と相関する因子も調べた。

(2) 血清 pro-hepcidin の測定

血清は週初めの透析前に採血され-80°Cで凍結保存した。血清 pro-hepcidin の測定は、ELISA kits (Competition ELISA; DRG International Inc., Germany) を用いて行った。

(3) 統計学的解析

4群間の比較はBonferroni/Dunn testを用いて解析し、血清 pro-hepcidin と相関する因子の検討はスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。結果はmean $\pm$ SDで示した。それぞれP <0.05 を有意とした。

【結 果】

血清 pro-hepcidin はII群(鉄欠乏性貧血のHD患者群)が他群よりも有意に低値を示した。I群(EPO抵抗性貧血のHD患者群)はIV群(健常群)と比べて有意差がなかった。血清フェリチン、血清hs-CRP、血清IL-6はI群が他群よりも有意に高値だった。血清TfRはI群およびII群においてIV群よりも有意に高値だった。

血清 pro-hepcidin と相関する因子は、III群において血清フェリチンが正の相関(P=0.008, $\rho=0.629$)を示し、IV群において血清鉄(P=0.044, $\rho=0.475$)およびTSAT(P=0.043, $\rho=0.477$)が正の相関を示し、sTfR(P=0.038, $\rho=-0.491$)が負の相関を示した。

【考 察】

EPO抵抗性貧血のHD患者群(I群)では、基礎に慢性炎症が存在しACDを来す原因として血清 pro-hepcidin が上昇していることを予想して本研究を開始した。実際、I群は他群と比べて、血清hs-CRPおよび血清IL-6は有意に高値を示し、慢性炎症状態が存在していることが示唆された。しかし、I群における血清 pro-hepcidin 値はIV群と比べて有意差はなかった。その理由としては、①I群は細胞内鉄濃度の低下で産生が促進されるsTfRが有意に高値であったことから、鉄欠乏状態によりhepcidin産生が抑制された②貧血の状態がhepcidin産生を抑制した③EPO投与によりhepcidin産生が抑制された④hepcidinは分子量が小さいため透析により除去された⑤血清 pro-hepcidin 値が正確なhepcidin活性を反映していない、ことなどが考えられた。

今回の検討では、HD患者におけるEPO抵抗性貧血においてhepcidinの関与は明らかではなかった。ACDを来す患者へのhepcidinの関与は過去の報告より示唆されるが、EPO抵抗性貧血を来すHD患者においては、炎症・鉄欠乏・貧血・EPO投与量などの要因が肝臓でのhepcidin産生に影響することが、今回の結果の原因と考えられた。