

筑波大学

博士（医学）学位論文

# ANCA 関連腎炎に合併する貧血の 臨床病理学的検討

2018

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

河村 哲也

## 目次

### 略語

1 緒言 .....	1
2 方法 .....	4
2-1 対象.....	4
2-2 貧血の定義 .....	4
2-3 病理学的評価.....	5
2-4 統計解析.....	6
3 結果 .....	7
3-1 対象患者の背景 .....	7
3-2 貧血の有病率と病因 .....	8
3-3 貧血の重症度に応じた患者背景, 治療介入, 予後の比較.....	8
4 考察 .....	10
4-1 結果のまとめ.....	10
4-2 他の自己免疫性疾患に合併する貧血との比較 .....	10
4-3 AAV 患者の貧血に腎性貧血が及ぼす影響 .....	12
4-4 貧血と生命予後・腎予後の関連.....	13
4-5 本研究の限界.....	14
5 結語 .....	15
6 謝辞 .....	16
7 参考文献 .....	17
8 図表 .....	23

## 略語

AAV: ANCA-associated vasculitis, ANCA 関連血管炎

ACD: anemia of chronic disease, 慢性疾患に伴う（炎症性）貧血

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody, 抗好中球細胞質抗体

CKD: chronic kidney disease, 慢性腎臓病

CRP: c-reactive protein, C 反応性タンパク

CY: cyclophosphamide, シクロホスファミド

eGFR: estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量

ESA: erythropoiesis stimulating agent, 赤血球造血刺激因子製剤

GC: glucocorticoid, 副腎皮質ステロイド

GPA: granulomatosis with polyangitis, 多発血管炎性肉芽腫症

Hb; hemoglobin, ヘモグロビン

min Hb: minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン

IL: Interleukin, インターロイキン

SLE: systemic lupus erythematosus, 全身性エリテマトーデス

## 1 緒言

抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) は, pauci-immune 型の壊死性小血管血管炎を特徴とする全身性自己免疫性疾患である. 副腎皮質ステロイド (glucocorticoid, GC) とシクロホスファミド (cyclophosphamide, CY) を併用する寛解導入療法, GC とアザチオプリンを併用する寛解維持療法の確立により AAV 患者の生命予後は改善している. しかし, AAV では腎臓, 呼吸器, 皮膚, 腸管及び末梢神経を中心とした全身の小型血管が傷害され, 重篤な臓器障害を合併することも多く, いまだ一定数の患者が死亡, 腎死に至っている予後不良な疾患の一つである[1]. AAV 患者は, 倦怠感, 発熱, 体重減少等の非特異的な全身症状を呈し[2], 検査所見では白血球増加, 血小板増加, 正球性正色素性貧血, 及び炎症性タンパクの上昇を認める. それらの検査所見のうち貧血に関しての過去の報告では, 治療開始前の多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangitis, GPA) 患者の 73 % にヘモグロビン (hemoglobin, Hb) 11.1 (5.0 - 15.1) g/dL の貧血が認められた[3]. 別の研究では, 寛解状態の GPA 患者の 39 % に Hb 13.0 ± 2.1 g/dl の貧血を呈したと報告されている[4]. これらの報告にもあるように, 貧血は AAV 患者に高率に合併することが知られているものの, その詳細についての検討はこれまでなされたことがない.

貧血は, 関節リウマチ[5], 炎症性腸疾患[6, 7], 及び全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) [8]等の他の自己免疫性疾患における合併症としても知られて

いる。これらの疾患の合併症として生じる貧血は、炎症性貧血（anemia of chronic disease, ACD）の要素が大きいと考えられている[9]。ACD のメカニズムは、ヘプシジンを介した鉄動態変化、赤血球造血反応の低下、赤血球寿命の短縮であると考えられている。感染症、悪性疾患、自己免疫性疾患、臓器移植後の慢性拒絶反応、及び慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）を含む多くの重篤な状態が ACD の原因となり得る。自己免疫性疾患である AAV に合併する貧血の原因として ACD の関与は当然想定されるが、その他にも腎機能障害、肺胞出血その他出血性病変の合併、栄養不良、免疫抑制薬その他薬剤性、鉄欠乏、頻回の血液検査等の複合的な原因が関与していると予想される。しかし、AAV 患者のこれらの貧血原因因子と貧血の重症度との関連は詳細には解明されていない。さらに、他の自己免疫性疾患における貧血の検討のほとんどでは研究対象から腎機能障害を有する患者が除外されており、AAV 患者における貧血の病因及び重症度は、他の自己免疫性疾患のものとは異なる可能性がある。

さらに、高齢患者における貧血は、入院率や死亡率の悪化と密接に関連している[10]。疾患別にみても、心不全患者において貧血は死亡率の増加と関連し[11]、CKD 患者でも貧血が死亡率及び腎不全の進行と密接に関連していることがいくつかの研究によって示されている[12, 13]。従って、AAV 患者における貧血の合併は、生命予後・腎予後の悪化につながる可能性もある。

これまで言及してきた如く、AAV 患者には貧血が高率に合併することは知られてい

るものの、貧血の原因、貧血の重症度、貧血が予後へ及ぼす影響等の詳細は不明である。

また、一般集団と同様 AAV 患者においても貧血の合併が予後規定因子の一つである可能性があり、貧血への直接的な介入が予後改善に結びつく可能性も考慮される。そこで、本研究では、AAV 患者における貧血に着目し、貧血の有病率、病因、病理学的所見との関連、及び生命予後・腎予後に及ぼす貧血の影響を検討し、貧血の適切な診断と治療介入が AAV 患者における生命予後・腎予後の改善につながる可能性を探ることを目的とした。

## 2 方法

### 2-1 対象

筑波大学附属病院において 2003 年から 2014 年間に臨床学的，組織学的に診断され，治療を受けた AAV 患者 45 例を対象とした．これら対象症例の臨床的，病理学的特徴，治療，及び生命予後・腎予後についての情報を収集し，解析した．本研究施行に当たってはヘルシンキ宣言を遵守し，筑波大学附属病院倫理委員会の承認の下で実施した（承認番号: H20-273, H24-169, H26-175）．

### 2-2 貧血の定義

世界保健機関による定義に基づき，Hb 男性 < 13.0 g/dL，女性 < 12.0 g/dL を貧血と定義した[14]．

その他各貧血の原因についても以下の如く定義した．

腎性貧血: ①エリスロポエチン濃度低下 (< 50 mIU/mL)，または②CKD stage G4, 5 に相当する腎機能低下である推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) (< 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) かつ網状赤血球数相対的低値 (< 10×10<sup>4</sup>/μL) [15, 16]，を腎性貧血と診断した．

ACD 及び鉄欠乏性貧血: 血清フェリチン濃度上昇 (> 100 ng/mL) かつトランスフェリン飽和度低下 (< 16 %) を ACD と診断した．鉄欠乏性貧血は，①血清フェリチン濃度低値 (女性では < 10 ng/mL，男性では < 15 ng/mL) または②血清フェリチン濃度低



下 (< 30 ng/mL) かつトランスフェリン飽和度低下 (< 16 %) と定義した. ACD と鉄欠乏性貧血の合併は, 血清フェリチン濃度 30 - 100 ng/mL かつトランスフェリン飽和度低下 (< 16 %) と定義した[7,9]. さらに, 本研究では ACD の参考所見として血清ヘプシジン-25 濃度を評価した. 血清ヘプシジン-25 濃度は市販の ELISA キット (製品番号 S-1337; Peninsula Laboratories, Bachem, CA) を用いて測定した. この ELISA システムは過去多くの研究で用いられ, 文献報告されているものである[17, 18].

他系統の血球減少 (白血球数 < 4000 / $\mu$ L, 血小板数 <  $10 \times 10^4$  / $\mu$ L) 及び/または白血球分画異常を有する場合は血液疾患を疑い, 血液学的検査追加を検討した. 乳酸脱水素酵素 > 500 IU/L で他の肝酵素上昇を認めない場合, またはハプトグロビン濃度 < 10 mg/dL である場合, 溶血性貧血の合併を疑い精査を検討した. 血清ビタミン B12 濃度 < 200 pg/mL であればビタミン B12 欠乏症, 血清葉酸値が < 3.6 ng/mL であれば葉酸欠乏症と診断した.

### 2-3 病理学的評価

腎生検標本は, 光学顕微鏡, 免疫蛍光法, 及び電子顕微鏡によって病理学的評価を行った. 腎臓病理の専門医が, ANCA 関連腎炎の国際的組織学分類に基づいて病理診断を行った[19]. 本研究では, 加えて尿細管間質障害面積について, 半定量的な評価を行った[20-22].

## 2-4 統計解析

結果は、パーセンテージ、平均 ± 標準偏差、または中央値（範囲）で記載した。統計比較は、連続変数には Student's t 検定または Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数には  $\chi^2$  検定を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて累積生存及び腎生存を推定し、Log-rank 検定を用いて群間を比較した。全ての統計解析は IBM SPSS ソフトウェア ver 22 を使用し、 $p$  値  $< 0.05$  を統計的に有意と判定した。

### 3 結果

#### 3-1 対象患者の背景

AAV 診断時の対象患者の特徴を表 1 に示す. 45 例中 20 例 (44%) が男性であった. 診断時の年齢は  $71 \pm 7.8$  歳であった. AAV 発症以前より, 2 例の患者は既に腎機能障害を有しており, 8 例の患者は軽度の貧血 (Hb 10.1 - 12.9 g/dL) を呈していた. その他の既往としては, 18 例は高血圧症, 2 例は糖尿病, 3 例は心血管疾患, 4 例は悪性疾患, 1 例は慢性関節リウマチがあった. 追跡期間の中央値は 42 (0-123) ヶ月であった. 全患者が Myeloperoxidase-ANCA 単独陽性であり, 血管炎臨床診断に関しては, 43 例が顕微鏡的多発血管炎, 1 例が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 1 例が GPA であった. 全患者が急速進行性糸球体腎炎を呈していた. 間質性肺炎 20 例, 肺胞出血 5 例, 肺肉芽腫 2 例, 合わせて 23 例 (51%) に肺病変を認めた.

入院時 Hb は  $9.0 \pm 1.6$  g/dL, 治療開始前の最低 Hb (minimum Hb, min Hb) は  $7.5 \pm 1.3$  g/dL であった. 血清エリスロポエチン濃度 15.1 (5.8 - 105) mIU/mL, 血清フェリチン濃度 322 (46.9 - 2231) ng/mL, 血清 C 反応性タンパク (c-reactive protein, CRP) 濃度 6.8 (0.03-24.5) mg/dL, 血清ヘプシジン-25 濃度 71.5 (10.5 - 463) ng/mL であった. 最低 eGFR は  $15.3 (3.9 - 54.2)$  min/mL/1.73m<sup>2</sup> と全例に腎機能低下を認めた. 腎生検は 33 例 (73%) に施行され, 国際分類[19]を用いて, Focal class 8 例, Crescentic class 12 例, Mixed class 7 例, Sclerotic class 2 例と診断された. 残る 4 例は検体不良等で病理学的診断が不可能であった. 尿細管間質障害面積は  $55 \pm 21\%$  であった (図 1).

### 3-2 貧血の有病率と病因

AAV における貧血の有病率と病因について検討した。AAV 診断時点で全ての患者が貧血（入院時 Hb  $9.0 \pm 1.6$  g/dL, min Hb  $7.5 \pm 1.3$  g/dL）を呈した。年齢及び性別は貧血の程度へ有意な影響はなかった。貧血の病因分布を図 2 にまとめた。35/38 例（92%）を腎性貧血、20/36 例（56%）が ACD（うち 1 名は ACD と鉄欠乏性貧血の合併）、9/45 例（20%）が失血に伴う貧血と診断した。血液疾患及び溶血性貧血を疑わせる患者はいなかった。ビタミン B12 欠乏症は 1/15（7%）の患者で診断され、葉酸欠乏症は 6/11（55%）の患者で診断した。しかし、大球性貧血を呈した症例はなく、臨床的にビタミン B12 及び葉酸の補充を必要とした症例も皆無であった。従って、ビタミン B12 欠乏や葉酸欠乏が貧血の重症度に及ぼす影響はごくわずかと判断した。

### 3-3 貧血の重症度に応じた患者背景，治療介入，予後の比較

貧血の重症度と関連する項目についての検討を行った。対象症例を min Hb の平均値である 7.5 g/dL で 2 群，min Hb < 7.5 群（n=24）と min Hb  $\geq$  7.5 群（n=21），に分けた。群間の患者背景について表 1 に示す。患者背景の比較では，血清アルブミン，最高血清クレアチニン，最低 eGFR，血清シスタチン C，及び病理所見における尿細管間質障害面積において 2 群間で有意差を認めた。トランスフェリン飽和度，血清フェリチン等の鉄代謝関連データでは有意差は認めなかった。同様に血清フェリチン，血清 CRP，血清ヘプシジン-25 等の炎症関連データにも有意差は認めなかった。

続いて、2 群間での治療介入について検討した (表 2)。貧血自体への治療介入については、当然のことではあるが、赤血球輸血及び赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent, ESA) の使用は min Hb < 7.5 群において有意に多かった。AAV への治療としては、血漿交換療法が行われた 6 例は全例 min Hb < 7.5 群に含まれていた。これら 6 例の血漿交換療法施行理由としては、3 例が肺泡出血、3 例が高度腎障害であった。血漿交換療法とは対照的にステロイドパルス療法による治療及び治療開始後 4 週時点・12 週時点での CY 追加の比率は 2 群間で有意差を認めなかった。

最後に、貧血の重症度と予後の関連について検討した (表 2)。入院期間に 2 群間での有意差はなかった。しかし、入院中に死亡した 4 例は全例 min Hb < 7.5 群に含まれていた。追跡期間中に 11 / 45 例 (24 %) の患者が死亡し、2 / 45 (4 %) の患者が末期腎不全に至り腎代替療法が開始された。AAV 診断から 48 週間後までの Hb, eGFR の推移について図 3, 図 4 に示す。Hb は入院時, min Hb 時, 2 週間後, 及び 48 週間後の時点で群間に有意差を認めた。このことから AAV 発症から少なくとも 48 週間に渡って高度貧血は遷延する可能性が示唆された。一方, eGFR は群間で有意差を認めたのは最低 eGFR 時のみであったが, min Hb < 7.5 群で eGFR 低値を推移する傾向を認めた。Kaplan-Meier 法を用いて推定された生存曲線 (図 5) では, min Hb < 7.5 群で有意に生命予後が不良であった (Log-rank 検定,  $p = 0.03$ )。

## 4 考察

### 4-1 結果のまとめ

本研究では、AAV 患者に高頻度に合併する貧血に着目し、貧血の有病率、病因、病理学的所見との関連、及び生命予後・腎予後に及ぼす貧血の影響を評価した。本研究で検討した AAV 症例全例が貧血を有することが判明し、貧血の原因は複合的であるものの、中でも腎性貧血の頻度が高いことが明らかとなった。また、貧血の重症度は腎機能低下と密接に関連していたが、鉄代謝及び炎症関連のデータとの関連は認められなかった。さらに、貧血の重症度は AAV 患者の生命予後・腎予後の不良因子であった。

### 4-2 他の自己免疫性疾患に合併する貧血との比較

本研究での知見を考察する前に、他の自己免疫性疾患患者における貧血に関する先行研究について述べる。過去の研究での貧血の有病率は、関節リウマチ患者では 33-59%[5]、炎症性腸疾患患者では 20-68%[6]、SLE 患者では 38%[8]と各々報告されている。これらの研究では、貧血の原因は複合的であるものの、主な原因は ACD であったと結論されている。これらの研究での結果と本研究における結果での相違点としては、①本研究では対象の 100%に貧血を認め、AAV では他自己免疫性疾患に比して貧血の合併頻度が高いこと、②AAV においても貧血の原因は自己免疫性疾患患者と同様に複合的であるものの、本研究での対象患者において 90%以上に腎性貧血を認め、ACD の患者は約半分のみであり、AAV 患者においては最も頻度の高い原因は ACD ではなく腎性貧血で

あったこと、上記2点が挙げられた。このことから、腎性貧血とACDの合併、及び相互作用がAAV患者において貧血の有病率が高い一因として考えられた。緒言でも述べたように、腎機能障害はACDの原因となり得る[9]。一方、炎症の存在も腎性貧血の重要な一背景要因である[23]。腎性貧血及びACDは両者ともインターロイキン(interleukin, IL)-1, IL-6, 及び腫瘍壊死因子- $\alpha$ 等の炎症性サイトカインの作用により媒介される。そこで、本研究ではヘプシジン-25が腎性貧血とACDの相互作用に重要な役割を果たしている可能性を考えた。ヘプシジンは急性期炎症性タンパクの一つであり、主に肝臓で産生され、血中に分泌される。ヘプシジンは鉄代謝の主要な調節因子であり、身体の鉄貯蔵状態、炎症、赤血球造血能、低酸素等の変化に応じてその産生は調節されている[24]。種々の原因による産生の亢進及び/または腎臓でのクリアランスの低下のために、CKD患者ではヘプシジンレベルが増加することが報告されている[25, 26]。一方、ヘプシジンは炎症によって誘導される急性期タンパクでもある。従って、我々は腎機能障害及び炎症の両者を合併するAAV患者ではヘプシジン濃度が増加することを予想した。しかしながら、このコホート内ではヘプシジン-25濃度は貧血の重症度、腎機能障害、他の炎症所見との間に有意な関連を認めることはできなかった。関連が認めることができなかった要因としては、第一にヘプシジン濃度の測定は限られた患者のみで実施されたという症例数・バイアスの問題、もう一点はAAV患者では鉄動態、炎症、腎クリアランスの低下、貧血の程度等ヘプシジンレベルに影響を及ぼす要因の間に、予

想されていたより更に複雑な関係が存在する可能性が挙げられた[27].

#### 4-3 AAV 患者の貧血に腎性貧血が及ぼす影響

次に, AAV 患者における腎性貧血有病率高値の要因と腎性貧血が貧血重症度に及ぼす影響について検討した. McClellan らは腎機能が低下するにつれて貧血の有病率が増加することを報告している[16]. 例を挙げると, Hb が 12 g/dL 以下の患者の割合は, eGFR が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> から 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> に減少すると 26.7% から 75.5% に増加した. 本研究のコホートでは全ての症例が腎病変を有し, eGFR の中央値は 15.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった. 従って, AAV に合併する進行した腎機能障害が, 腎性貧血の高い有病率及び貧血の重症度に関連していると言えるであろう. また, これまでの AAV に関するいくつかの報告では, 腎機能障害と貧血の重症度について言及されており, AAV 患者における腎機能障害については腎性貧血が貧血の重症度にどのように影響するかについて既報の検索を行った (表 3). AAV 患者でも腎病変のない患者を含む, すなわち腎機能が比較的保持されている患者群を対象とした報告では貧血は比較的軽度であった[3, 4, 28]. 対照的に, 腎病変合併 AAV を対象とした報告では, 貧血は比較的重度であった[29-31]. さらに, 腎機能障害が進行するにつれて, 貧血の程度も強くなる傾向が窺われた. まとめると, AAV における貧血の原因は複合的であることは間違いないが, 腎性貧血はその中でも見逃されやすいものの, AAV 患者の貧血の最も頻繁かつ重要な原因であると結論付けることができる.



続いて、AAV 患者における腎性貧血の機序について検討した。腎間質障害面積が貧血の重症度に関連していることを示した近年のいくつかの研究において、貧血と病理所見で評価された糖尿病性腎症の間質病変[20]、腎移植後患者における移植後貧血と 0 時間生検での間質病変の関連[21]、等が報告されている。これらの先行研究の結果及び本研究の結果である間質障害と貧血の関連については、間質障害によるエリスロポエチン産生細胞減少に起因するエリスロポエチン産生の減少がメカニズムとして挙げられる。最近の基礎研究の成果では、エリスロポエチンは低酸素あるいは貧血に反応して腎間質線維芽細胞から産生されることが示されている[32]。従って、間質障害の進行はエリスロポエチン産生低下へつながり、貧血をもたらすと考えられる。しかし、本研究では、間質障害面積と血清エリスロポエチン濃度との間に、有意な関連は認められなかった。この結果の原因としては、血清エリスロポエチン濃度測定及び腎生検による病理所見評価とも全例では施行できていないことが挙げられた。

#### 4-4 貧血と生命予後・腎予後の関連

AAV における貧血が生命予後・腎予後に対してどのような影響を与えるかについて考察する。上述のように、貧血は生命予後及び/または腎機能障害の悪化因子であることがいくつかの研究によって示されている[12, 13]。同様に本研究でも、AAV 患者の貧血の重症度が生命予後と関連していることを示した。一方、腎機能に関しても、貧血が重度な群でより eGFR 低値で経過する傾向が認められた。従って、AAV 患者においても貧血

の重症度が生命予後・腎予後に影響を及ぼしていることが確認された。一般的に、腎性貧血の治療としては ESA の投与が行われ有益な結果も報告されている[33, 34]。また、ACD の治療選択肢として ESA が挙げられることもある[9]。しかし、残念ながら、このコホート内では 35 例が腎性貧血と診断されたものの、ESA は 16/35 (46%) のみでしか使用されていなかった。貧血自体への治療介入が AAV 患者の予後改善につながる可能性も否定できず、貧血への早期治療開始、貧血への適切な介入タイミング、及び ESA 投与の有効性についての検討も将来的に期待される。

#### 4-5 本研究の限界

最後に、本研究における限界点について述べる。第一に、本研究は単一施設における少数の後向き研究であり、本研究での結果を即座に一般化することは不可能である。第二に、AAV 患者において腎性貧血と ACD を明確に分別することは困難であった。第三に、腎病変を伴わない AAV 患者は研究対象に含まれておらず、分析できていない。これらの限界はあるものの、本研究は AAV 患者に合併する貧血の病因と予後に及ぼす影響についての初めての検討である。この結果がより大規模なコホートで検証されることが期待される。

## 5 結語

本研究において我々は AAV 患者において貧血が高頻度に合併することを示した。また、AAV 患者において貧血が高頻度に合併する原因としては、腎性貧血と ACD の合併、相互作用が示唆された。AAV 患者において貧血の重症度は、腎機能障害の程度及び生命予後と関連していた。

## 6 謝辞

研究の機会を与えていただき，親身にご指導ご鞭撻賜りました筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓内科学分野 山縣邦弘先生，臼井丈一先生に心より感謝申し上げます．また，腎臓内科学研究室の櫻井秀子氏，亀甲李恵氏，醍醐幹枝氏には実験指導，補助をしていただきました，厚く御礼申し上げます．

## 7 参考文献

1. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 16;580-8:2012.
2. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 337;1512-23:1997.
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116;488-98:1992.
4. Riegersperger M, Sengoelge G, Köller M, Grossmann N, Benesch T, Sunder-Plassmann G. Anemia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 67;149-56:2007.
5. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 Suppl 7A;50S-7S:2004.
6. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 94;e963:2015.
7. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, Cassinotti A, Cazzola P, Markopoulos K, Massari A, Rosti V, Porro GB, Corazza GR. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis

- factor-alpha treatment. *Haematologica* 95;199-205:2010.
8. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 59;217-22:2000.
  9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352;1011-23:2005.
  10. Culeton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 107;3841-6:2006.
  11. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 113;2713-23:2006.
  12. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 66;1131-8:2004.
  13. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18;899-905:2003.
  14. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 405;5-37:1968.

15. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 22;2900-8:2007.
16. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 20;1501-10:2004.
17. Peters HP, Rumjon A, Bansal SS, Laarakkers CM, van den Brand JA, Sarafidis P, Musto R, Malyszko J, Swinkels DW, Wetzels JF, Macdougall IC. Intra-individual variability of serum hepcidin-25 in haemodialysis patients using mass spectrometry and ELISA. *Nephrol Dial Transplant* 27;3923-9:2012.
18. Azab SF, Akeel NE, Abdalhady MA, Elhewala AA, Ali AS, Amin EK, Sarhan DT, Almalky MA, Elhindawy EM, Salam MM, Soliman AA, Abdellatif SH, Ismail SM, Elsamad NA, Hashem MI, Aziz KA, Elazouni OM, Arafat MS. Serum Hepcidin Levels in Childhood-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* 95;e2921:2016.
19. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noel LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21;1628-36:2010.
20. Mise K, Hoshino J, Ueno T, Imafuku A, Kawada M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Sawa N, Fujii T, Hara S, Ohashi K, Takaichi K, Ubara

- Y. Impact of tubulointerstitial lesions on anaemia in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabet Med* 32;546-55:2015.
21. Tsuchimoto A, Masutani K, Haruyama N, Nagata M, Noguchi H, Okabe Y, Kitada H, Tanaka M, Tsuruya K, Kitazono T. Renal interstitial fibrosis in 0-hour biopsy as a predictor of post-transplant anemia. *Am J Nephrol* 38;267-74:2013.
22. Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Glomerulopathy Associated With Moderate Obesity. *Kidney International Reports* 1;250-5:2016.
23. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 7;36-40:2001.
24. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306;2090-3:2004.
25. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, Ganz T, Rivera S, Nissenson AR, Salusky IB. Heparin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4;1051-6:2009.
26. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom SR, Tam FW, Chapman RS, Maxwell PH, Choi P. Plasma heparin levels are elevated but



- responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 75;976-81:2009.
27. Malyszko J, Mysliwiec M. Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 30;15-30:2007.
28. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 70;488-94:2011.
29. Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, Galesic Ljubanovic D, Tisljar M, Galesic K. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre. *Int Urol Nephrol* 49;1419-31:2017.
30. Andreiana I, Stancu S, Avram A, Taran L, Mircescu G. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a Central East European cohort: a retrospective study. *BMC Nephrol* 16;90:2015.
31. Pu L, Li GS, Zou YR, Zhang P, Wang L. Clinical Predictors of Outcome in Patients with Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-related Renal Vasculitis: Experiences from a Single-center. *Chin Med J (Engl)* 130;899-905:2017.
32. Asada N, Takase M, Nakamura J, Oguchi A, Asada M, Suzuki N, Yamamura K, Nagoshi N,

- Shibata S, Rao TN, Fehling HJ, Fukatsu A, Minegishi N, Kita T, Kimura T, Okano H, Yamamoto M, Yanagita M. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 121;3981-90:2011.
33. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66;753-60:2004.
34. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Akizawa T. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 16;529-40:2012.

## 8 図表

表 1. 全対象患者及び貧血重症度別患者背景

	全例	min Hb < 7.5	min Hb ≥7.5	<i>p</i>
症例数	45	24	21	
性別 男性:女性	20:25	12:12	8:13	0.42
年齢 (歳)	71 ± 7.8 (47-82)	72 ± 7.0 (54-82)	70 ± 8.7 (47-82)	0.36
バーミングラム血管炎活動性スコア	20 (12-39)	19 (12-36)	20 (12-39)	0.58
入院時ヘモグロビン(g/dL)	9.0 ± 1.6	8.1 ± 1.1	10.1 ± 1.3	<0.001
min Hb (g/dL)	7.5 ± 1.3	6.5 ± 0.6	8.7 ± 0.9	<0.001
MCV (fL)	90 ± 6.2	88 ± 6.8	91 ± 5.1	0.18
MCH (pg)	29.5 ± 2.4	29.1 ± 2.6	30.0 ± 2.2	0.21
MCHC (%)	33.0 ± 1.2	32.9 ± 0.9	33.0 ± 1.3	0.76
網状赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	4.65 ± 2.50	4.23 ± 2.47	5.09 ± 2.54	0.35
血清エリスロポエチン (mIU/mL)	15.1 (5.8-105)	17.5 (5.8-105)	14.5 (11-36.6)	0.43
トランスフェリン飽和度 (%)	14.7 (4.2-80.2)	12.8 (4.2-80.2)	17.5 (9.7-54.5)	0.18
血清フェリチン (ng/mL)	322 (46.9-2231)	382 (46.9-1839)	291 (94.9-2231)	0.21
血清C反応性タンパク (mg/dL)	6.8 (0.03-24.5)	7.9 (0.43-24.5)	5.0 (0.03-17.3)	0.09
血清ヘプシジン-25 (ng/mL)	71.5 (10.5-463)	74.9 (45.9-463)	37 (10.5-363)	0.28
血清アルブミン (g/dL)	2.6 ± 0.8	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.8	0.004
入院時血清クレアチニン (mg/dL)	2.5 (1.0-10.8)	2.9 (1.0-10.8)	2.3 (1.0-6.3)	0.06
最高血清クレアチニン (mg/dL)	3.2 (1.0-11.7)	4.4 (1.1-11.7)	2.4 (1.0-7.2)	0.01
入院時 eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	19.5 (4.2-54.2)	13.8 (4.2-44.6)	21.6 (7.0-54.2)	0.09
最低 eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	15.3 (3.9-54.2)	8.9 (3.9-39.2)	19.0 (4.8-54.2)	0.01
血中尿素窒素 (mg/dL)	34.5 (13-101)	36.9 (13-101)	30.9 (18.3-62)	0.09
血清シスタチン C (mg/L)	2.8 ± 0.9	3.2 ± 0.9	2.2 ± 0.6	0.02
腎生検施行数, n (%)	33 (73)	13 (54)	20 (95)	0.00
間質障害面積 (%)	55 ± 21	65 ± 18	48 ± 20	0.048

数値は例数, 中央値 (範囲), 平均値 ± 標準偏差.

略語 min Hb, minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン; MCV, mean corpuscular volume, 平均赤血球容積; MCH, mean corpuscular hemoglobin, 平均赤血球ヘモグロビン量; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration, 平均赤血球ヘモグロビン濃度; eGFR, estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量.

表 2. 治療と予後の比較

	全例	min Hb <7.5	min Hb ≥7.5	<i>p</i>
治療				
赤血球輸血, n (%)	13 (29)	12 (50)	1 (5)	0.001
ESA 使用, n (%)	20 (44)	16 (67)	4 (19)	0.001
血漿交換療法, n (%)	6 (13)	6 (25)	0 (0)	0.01
ステロイドパルス療法, n (%)	20 (44)	13 (54)	7 (33)	0.16
治療開始 4 週時点での CY 使用, n (%)	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.33
治療開始 12 週時点での CY 使用, n (%)	14 (35)	9 (47)	5 (24)	0.12
予後				
入院期間 (日)	70 ± 26	75 ± 28	65 ± 23	0.23
入院中死亡, n (%)	4 (9)	4 (17)	0 (0)	0.05
観察期間中死亡, n (%)	11 (24)	8 (33)	3 (14)	0.14
観察期間中腎死, n (%)	2 (4)	2 (8)	0 (0)	0.18

数値は例数, 平均値±標準偏差.

略語 min Hb, minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン; ESA, erythropoiesis stimulating agent, 赤血球造血刺激因子製剤; CY, cyclophosphamide, シクロホスファミド.

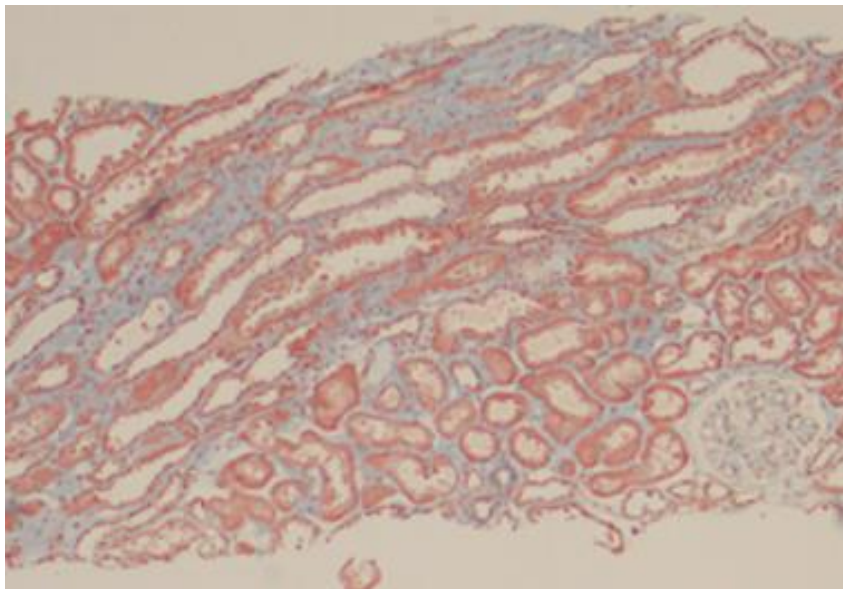
表 3. ANCA 関連血管炎における腎機能障害と貧血の関連

著者	臨床病型	症例数	年齢 (歳)	腎病変合併症例 (%)	血清クレアチニン (mg/dL)	ヘモグロビン (g/dL)
Riegersperger et al.[4]	GPA (寛解期)	36	58 ± 15	42% が pauci-immune 型 半月体形成性腎炎	(eGFR 40.6 ± 21.4 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	13.0 ± 2.1
Hoffman et al.[3]	GPA	158	41 (範囲, 9 - 78)	77	not available	11.1 (範囲, 5.0 - 15.1)
Flossmann et al.[28]	AAV	535	61 (49 - 69)	not available	2.3 (1.1 - 5.6)	9.8 (8.6 - 11.5)
Crnogorac et al.[29]	AAV	81	61 (50 - 68)	100	3.6 (2.3 - 6.0)	9.8 (8.8 - 11.7)
Andreiana et al.[30]	AAV	75	60 (53 - 68)	100	5.0 (3.4 - 7.9)	8.5 (7.5 - 9.8)
Pu et al.[31]	AAV	123	62 ± 12	100	5.0 ± 3.8	8.3 ± 2.1
本研究	AAV	45	71 ± 7.8	100	3.2 (範囲, 1.0-11.7)	7.5 ± 1.3

数値は例数, 中央値 (4 分位範囲), 平均値 ± 標準偏差

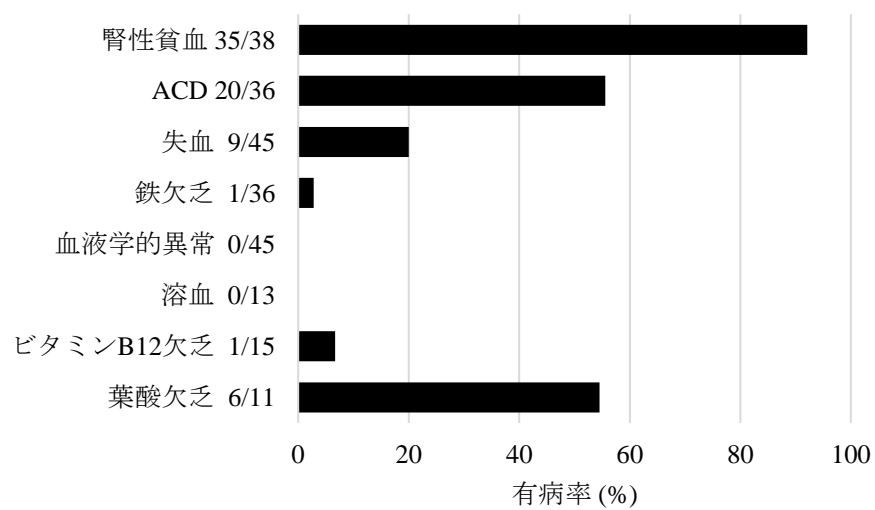
略語 ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody, 抗好中球細胞質抗体; AAV: ANCA-associated vasculitis, ANCA 関連血管炎; GPA, granulomatosis with polyangiitis, 多発血管炎性肉芽腫症; eGFR, estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量

図 1. 尿細管間質障害



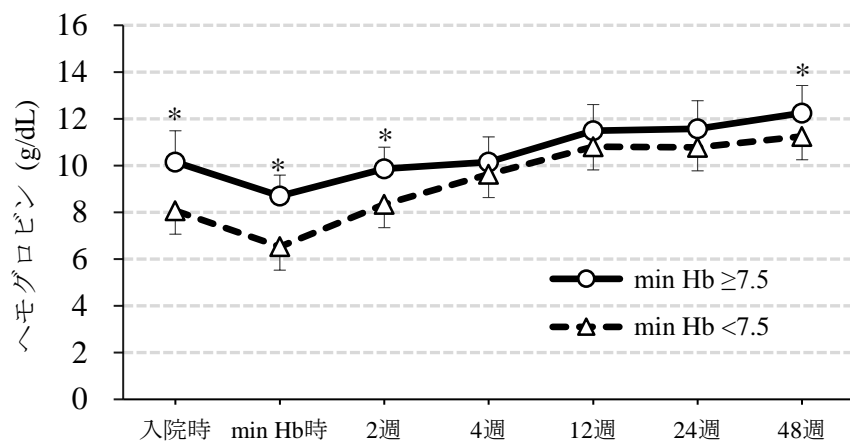
Masson Trichrome 染色,  $\times 40$

図 2. 貧血の原因分布



略語 ACD: anemia of chronic disease, 慢性疾患に伴う（炎症性）貧血.

図3. 貧血重症度群別のヘモグロビン推移



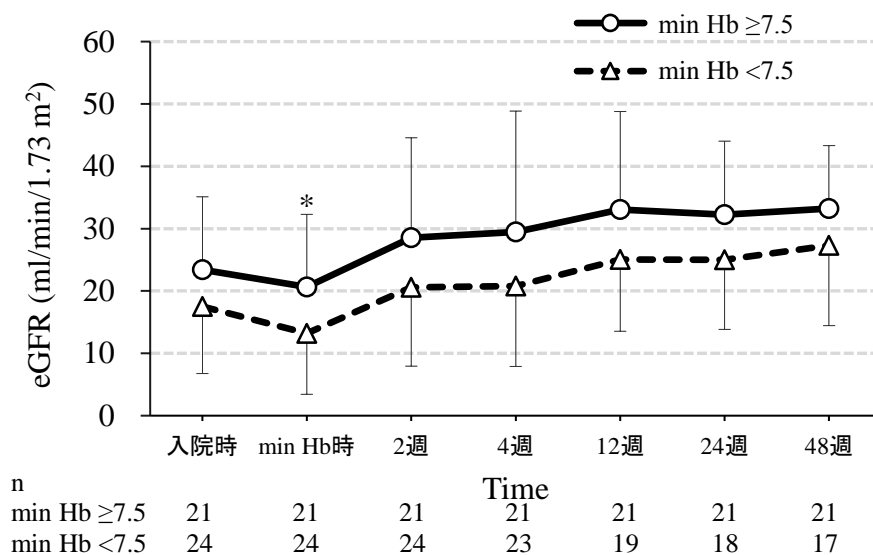
n	Time						
min Hb ≥ 7.5	21	21	21	21	21	21	21
min Hb < 7.5	24	24	24	23	19	18	17

数値は平均値±標準偏差. \* $p < 0.05$ .

略語 min Hb, minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン.



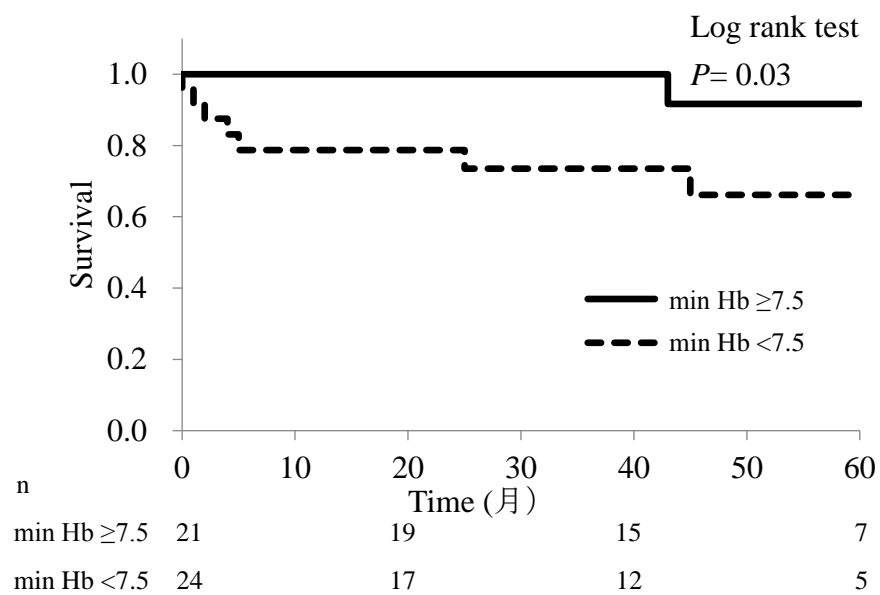
図 4. 貧血重症度群別の eGFR 推移



数値は平均値±標準偏差. \* $p < 0.05$ .

略語 eGFR, estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量; .min Hb, minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン.

図 5. 貧血重症度別の生存曲線



略語 min Hb, minimum hemoglobin, 最低ヘモグロビン.