

2015 年版 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

2015 JSDT

Guideline for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease

SCOPE

【背景】

腎性貧血は、慢性腎臓病における代表的な合併症のひとつである。その特徴として、腎機能障害の進展に伴って頻度あるいは程度が高度になること、貧血に伴う QOL の低下ばかりでなく、慢性虚血による腎機能あるいは心機能の悪化など、いわゆる臓器障害がさらに進展することなどがあげられる。しかしながら、以前は効果的な治療薬はなく輸血に依存せざるを得ない状況が続いていた。ところが、1980 年代に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の登場により腎性貧血治療は一変し、わが国においても 1990 年から透析患者に投与可能となると積極的な治療介入が行われるようになった。当初、『いつから』、『どのように』、『何を目標に』治療介入すべきかについての明確な指針はなく試行錯誤が繰り返されていたが、多くの腎性貧血患者に対する安全で有効な治療指針が求められるようになった。そして、1990 年代後半になると、その時点で集積された臨床研究や統計調査をもとに、欧米諸国を中心にさまざまなガイドラインが提示されるようになり、今日まで改訂あるいは新規作成作業が継続されている。

【ガイドライン作成の経緯】

わが国においては、2004 年に血液透析 (HD) 患者を対象とした『慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン』(下条文武委員長) が、日本透析医学会から初めて提示された。そして、2008 年には腹膜透析 (PD) 患者・保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者・小児患者を対象に加えた『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン』(椿原美治委員長) が示された。この 2 つのガイドラインは、腎性貧血の定義と診断、治療開始基準、目標 Hb 値、鉄補充療法、輸血療法、副作用など日常臨床に則した課題について指針を示しており、わが国の腎性貧血治療の方向性に大きく寄与した素晴らしい内容であった。しかし、2008 年以降にも腎性貧血治療に関する多くの研究成果が報告されていること、また、rHuEPO の開発からすでに 30 年以上を経てさまざまな改良が加えられた製剤が登場し、現在では長時間作用型など赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) として投与が可能となっていることから、新しいガイドラインの必要性が討議されるようになった。そして、2012 年 10 月に日本透析医学会理事会および学術委員会が、わが国に相応しい慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインとして改訂すべき時期にあるとし、2012 年 11 月に第 3 次となるガイドラインの作成を目指した『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ』(以下第 3 次 WG) が発足した。このガイドラインでは、腎移植後の貧血をわが国で初めて対象として取りあげ、HD・PD・保存期 CKD・小児・腎移植と、すべての CKD 患者を対象とした腎性貧血治療ガイドラインの策定に向け始動することとなった。

1. ガイドライン作成における関連団体との連携

第 3 次 WG の委員選出に関しては、日本透析医学会のみに偏ることがないように、保存期 CKD 患者に関しては日本腎臓学会、小児患者に関しては日本小児腎臓病学会、腎移植患者に関しては日本臨床腎移植学会に協力を要請し、委員として参画していただくこととした。さらに、血液学ならびに医学統計学に精通した委員を招聘することとした。

2. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、腎性貧血治療を行うことでわが国の CKD 患者の予後改善を目指すことを目的とした。発足した第 3 次 WG において最初に議論したことは、日常診療において活用しやすく、信頼される診療ガイドラインにするためには、いかなる要件を備えるべきか、ということであった。また、最適と考えられる医療行為の推奨に関わる決定プロセスを明確にすることも重要と考えた。そして、わが国の CKD 患者の治療として相応しい治療指針を策定するためには、これまでに集積された多くのエビデンスをいかに捉え、どう評価するかもきわめて重要との認識で一致した。このような考え方にに基づき、ガイドライン改訂に際しての基本方針および手順を以下のごとく定めた。

3. 本ガイドライン作成の基本方針

1) 対象

本ガイドラインの対象患者は、2008 年度版の対象であった HD・PD・保存期 CKD・小児に腎移植を加え、すべての CKD 患者を対象とした。また、本ガイドラインの利用対象は、CKD の診療に関係するすべての医療従事者とした。なお、本ガイドラインは日常臨床において活用していただくためのものであり、医療訴訟等の資料として作成したものではない。

2) 記載形式

- ① 腎性貧血治療において最も重視すべき課題をクリニカル・クエスチョン (CQ) として設定し、それぞれの対象患者に応える形式とした。
- ② 腎性貧血の治療指針を理解し利用しやすいよう、CQ への対応に加え基本的事項を補完した形式とした。

3) 文献検索

CQ ならびに基本的事項に関する文献検索は、PubMed および医学中央雑誌により 2003 年から 2014 年 6 月までに発表された英文および日本語の論文を対象とした。また、それ以前あるいは以後に発表された重要な論文については、ハンドサーチで検索し解析対象に加えた。検索に用いた keyword は、anemia, kidney, renal, iron, overload, deficiency, transplantation などである。なお、動物実験や遺伝子研究に関する報告は、対象より除外した。

4) ステートメントおよび推奨度の決定方法

CQ に対するステートメントと推奨度については、解析対象とした論文に偏りがなく総合的に評価するよう留意したうえで、WG 全体会議において討議し決定した。全員の意見が一致しない場合は投票を行い、2/3 以上の合意をもって採択することとした。また、CQ を設定せずに基本的事項として補完した課題に関しては、ステートメントではなく WG の考え方として記載した。

5) 外部評価

第 3 次 WG とは独立した外部評価委員会を設置し、作成したガイドライン(案)の検証を依頼した。

4. 文献評価

解析対象とした文献の評価に関してだが、抽出された論文が同一であれば、そこから導かれるガイドラインも概ね同様の内容になると予想される。しかしながら、それぞれの論文が作成された背

景、対象とした人種、医療内容などが異なる場合、作成しようとするガイドラインの対象患者に適用するに相応しいかという観点で評価することも重要となる。このような直接的因果関係の評価に関しては、特に偏りがないう全体会議で討議した。その中で、以下の議論があったことを記したい。わが国の透析患者の生命予後は、欧米諸国と比較して良好であることが知られている。その要因として、人種としての特徴が寄与しているものと推察されるが、透析液の純度や透析器・内シャント利用率など、わが国と諸外国において実践されている透析医療に相違があることが指摘されている。このような医療環境の相違があることを十分に認識したうえで、世界各国から発信されたエビデンスを解釈する必要があると考えられる。実際、近年の諸外国におけるエビデンスやガイドラインと、わが国で集積されたエビデンスや実臨床に相違があるため、その要因を全体会議で議論したうえで客観的に評価するよう努めた。また、日本透析医学会統計調査により示されたデータは、わが国における大多数の透析患者を対象とした重要な資料であることから、観察研究に該当するが直接性がきわめて高いエビデンスとして扱うこととした。なお、今回の改訂に際しては、わが国の保険診療に準拠した医療であることを前提としたが、医療経済的な評価は行わなかった。

5. 重要臨床課題とクリニカル・クエスチョン (CQ)

わが国の日常臨床において、腎性貧血治療を行う際にさまざまな問題が生じる。しかし、これらすべてを重要臨床課題に設定したガイドラインとした場合、根幹となる治療指針が判り難くなると考え、以下の4項目に重要臨床課題を絞った。

重要臨床課題-1: 腎性貧血治療の開始基準とすべき Hb 値はいくつか?

重要臨床課題-2: 腎性貧血治療として維持すべき Hb 値はいくつか?

重要臨床課題-3: ESA 投与に先行する鉄補充療法は勧められるか?

重要臨床課題-4: 鉄補充療法の開始基準は何か? 上限を設定すべきか?

そして、これらの重要臨床課題を中核とし具体的な臨床質問 (クリニカル・クエスチョン: CQ) を作成した。

成人の HD・PD・保存期 CKD については、第2章『腎性貧血治療の目標 Hb 値と開始基準』、第4章『鉄の評価と補充療法』にそれぞれ重要臨床課題への回答としてステートメントおよび解説文を記載した。さらに、重要臨床課題を補完しつつ腎性貧血治療に不可欠な基本的事項として、第1章『腎性貧血の診断』、第3章『ESA の投与方法』、第5章『ESA 低反応性』、第6章『ESA の副作用と随伴症状』、第7章『赤血球輸血』を設け、腎性貧血治療を安全かつ有効に実践できるように工夫した。また、第8章『小児患者の腎性貧血』と第9章『腎移植患者の移植後貧血』は、対象患者の特徴を考慮して、それぞれ独立した章としたが、その記載方法は成人のそれに準拠した。

6. ステートメントおよび推奨度の提示方法と決定方法

CQ に対する回答は、ステートメントとしてまとめ推奨度も記載することとし、推奨度の基準に関しては、Minds2014 に示された内容を参考に下記のごとく『推奨の強さ』と『エビデンスの強さ』を組み合わせることとした。本ガイドライン作成の基本方針に記したように、全員の意見が一致しない場合には投票を行った。ほとんどのステートメントは全会一致であったが、『CQ3: 鉄剤の投与・中止基準は何か?』に対するステートメントの一部のみが、2/3 以上の合意により採択された内容であった。したがって、この見解に関してはまだ議論が多く残されていると考えており、この

ステートメントには『*』を付記した。

推奨の強さ

「1」: 推奨する

「2」: 提案する

* 明確な推奨ができない場合「not graded」とする。

エビデンスの強さ

(例)

A (強) 効果の推定値に強く確信がある : メタ解析など

B (中) 効果の推定値に中等度の確信がある : ランダム化比較試験など

C (弱) 効果の推定値に対する確信は限定的である : 観察研究など

D (とても弱い) 効果推定値がほとんど確信できない : その他

今回の改訂に際しては、この推奨度の決定方法を厳守した。しかし、2008年度版ガイドラインにおける決定方法とは合致していない部分もあったため、2008年度版ガイドラインの当該ステートメントにおける推奨の表現とに相違が認められる場合がある。

7. ガイドライン作成経過

このような作成方針のもとで第3次WGは臨時会議と併せて合計10回の会議を重ね、改訂ガイドラインをまとめることができた。多忙な日々の中で、膨大な文献収集と総合的評価、さらに多様な意見が交わされる中で熱心な討議を行い、これをガイドラインとして成文化して下さったすべての委員に心より感謝している。

8. 外部評価

今回のガイドライン作成に際しては、正当性と透明性を高めるため第3次WGとは全く独立した外部評価委員会を立ちあげていただき、ガイドライン案の検証を依頼した。外部評価委員会は、日本透析医学会より委嘱された伊丹儀友委員長・濱野高行副委員長をはじめとする22名の委員により構成された。

9. 外部評価委員会による検証経緯

外部評価委員会は、2014年1月15日に第1回が招集され、第3次WGで作成したガイドライン案の検証を約1年間にわたり行った。主たる検証内容は、以下のごとくであった。

- ① CQの設定およびガイドラインの作成方針は妥当か
- ② 解析対象とした文献に過不足はないか
- ③ 文献の評価および解釈に問題はないか
- ④ ステートメントおよび解説文に問題はないか
- ⑤ 決定した推奨度は妥当か

このような検証に基づき外部評価委員会からさまざまな指摘をいただき、これを第3次WGとして再度検討し修正するという作業を合計4回行い、ガイドライン案を仕上げた。このような作成プロセスは日本透析医学会として初めての試みであったが、評価委員の皆様から客観的な検証を受

けられたことは、診療ガイドラインを作成するうえで大変有意義であった。評価委員会の委員各位に深甚なる謝意を表する。

10. 日本透析医学会理事会および学術委員会による総括

日本透析医学会理事会および学術委員会は、本ガイドラインの作成においてガイドライン総括委員会に相当しており、上記経緯にて策定したガイドライン案の検証を行った。ここで承認されたのち学会ホームページにガイドライン案を掲載し、公聴会を開催した。このガイドライン案に対して寄せられたご意見に基づいて検討および修正を加え、本ガイドラインを確定した。

11. 臨床活用のための工夫

利用者の利便性を高め本ガイドラインの活用促進を図るため、以下の工夫を行った。

- ・日本透析医学会ホームページに掲載した。
- ・具体的な数値を示した。例：目標ヘモグロビン（Hb）値
- ・保険適用外の記載は除外した。

【今後の改訂予定について】

日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインは、2004年に初版、2008年に改訂第2版が示され、本ガイドラインは改訂第3版にあたる。医療の進歩とエビデンスの集積は益々盛んになると推察され、適切な時期に診療指針の見直しを行うことは重要と考える。

【編集の独立性について】

本ガイドラインの作成に要した費用は、すべて日本透析医学会が負担しており、ほかの組織・団体・企業からの資金提供は一切ない。

【利益相反と普遍性の確保について】

- 1) すべての作成委員（および外部評価委員）は、日本透析医学会利益相反委員会へ利益相反自己申告書を提出した。
- 2) 本ガイドラインの作成にあたり内容の偏りを防ぐため、第3次WGの委員構成については、日本透析医学会の委員のみにならぬよう、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本臨床腎移植学会に委員参画を要請した。また、血液学ならびに医学統計学に精通した委員を招聘し、普遍性の確保に努めた。

以上のような経緯により、診療ガイドライン作成のための新しい手法を用いて、エビデンスに基づいた信頼性の高いガイドラインを目指した改訂作業を行った。現在のわが国の腎性貧血において、最も相応しい内容になるよう努めたが、多様な病態を呈する慢性腎臓病患者のすべてに対応することは容易ではない。腎性貧血患者の予後改善を目指し、その診療に従事しておられる医療者の皆様にこのガイドラインがお役に立てれば幸いである。

2015年12月

慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ
委員長 山本裕康

ガイドライン作成委員会

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改訂ワーキンググループ

委員長 山本裕康 厚木市立病院内科

副委員長 西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科腎・血液浄化センター

委員・学術委員会委員長

友 雅司 大分大学医学部附属病院血液浄化センター

委員・ガイドライン作成小委員会委員長

政金生人 矢吹病院内科

委員（日本臨床腎移植学会）

齋藤和英 新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野

委員（日本腎臓学会）

南学正臣 東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学

委員（日本小児腎臓病学会）

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

委員（招聘） 鈴木隆浩 自治医科大学血液内科

委員（招聘） 森田智祝 京都大学大学院医学統計生物情報学

委員 芦田 明 大阪医科大学小児科

委員 伊藤恭彦 名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科

委員 倉賀野隆裕 兵庫医科大学腎・透析科

委員 小松康宏 聖路加国際病院腎臓内科

委員 酒井 謙 東邦大学医学部腎臓学講座

委員 椿原美治 大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座

委員 鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学

委員 林 晃正 大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科

委員 平方秀樹 福岡赤十字病院腎臓内科

委員 本田浩一 昭和大学江東豊洲病院内科系診療センター腎臓内科

（敬称略 五十音順）

委員会・中間報告会など開催記録

第 1 回委員会	2012 年 11 月 30 日
第 2 回委員会	2013 年 4 月 18 日
第 3 回委員会	2013 年 6 月 14 日
第 4 回委員会	2013 年 11 月 24 日
第 5 回委員会	2014 年 1 月 17 日
第 6 回委員会	2014 年 4 月 18 日
第 7 回委員会	2014 年 5 月 16 日
臨時会議	2014 年 6 月 13 日
第 8 回委員会	2014 年 7 月 3 日
第 9 回委員会	2015 年 8 月 15 日

第 58 回日本透析医学会学術集会 学会委員会企画シンポジウム	2013 年 6 月 21 日福岡
第 59 回日本透析医学会学術集会 学会委員会企画コンセンサスカンファレンス	2014 年 6 月 15 日神戸
第 60 回日本透析医学会学術集会 腎性貧血治療ガイドラインの概要報告	2015 年 6 月 26 日横浜
日本透析医学会学術委員会にて承認	2015 年 5 月 1 日
ガイドライン案を透析医学会ホームページに掲載	2015 年 7 月 27 日
ガイドラインに対する公聴会	2015 年 8 月 15 日東京
日本透析医学会理事会にて承認	2015 年 12 月 4 日

評価委員会総括

1. 背景

2006年に改版されたK/DOQI貧血治療ガイドラインで示された目標Hb値は、半年後に発表されたCHOIR試験CREATE試験の結果により早々に変更を余儀なくされた¹⁾。以来ガイドライン作成過程の透明性、中立性、正当性が問われるようになった。クリニカルクエスション(CQ)に答える形で文献検索を行い、エビデンスを重んじてステートメントを作成すると、ほぼ同じ内容になると考えられている²⁾。同じCQのもと作成委員会がまとめたガイドライン草案と評価委員会が検討した相違についての検証および意見交換は、より客観性のあるGLになると考え評価委員会を立ちあげた。

2. メンバー構成

腎性貧血について関心がある若い先生方を推薦してもらい、日本透析医学会から委嘱を受けた委員長である伊丹が内科医、小児科医、泌尿器科医からなる21人を選任し、副委員長に濱野高行氏を指名し、理事会の承認を得て活動した。

3. 方法

ガイドライン作成委員会は2013年の日本透析医学会総会にてコンセンサスを行った後であり、すでにガイドラインの草案ができていたので、2012年のKGIGO貧血ガイドラインに各国がコメントを発表した形を目指した³⁾。

ガイドライン作成委員会が作成した4つのCQについて文献検索をPubMedおよび医学中央雑誌により2003年から2014年6月までに発表された英文・日本語論文を対象にして小児、腎移植、輸血、Hbターゲット、鉄のチームに分かれて検索し、解析を行った。ステートメントはCQに正しく答えているか否かを検討し、ステートメントの基となっている論文を検証しエビデンスの強さを評価した。エビデンスの強さは作成委員会と同じくA(強):効果の推定値に強く確信がある、B(中):効果の測定値に中等度の確信がある、C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である、D(とても弱い):効果推定値はほとんど確信できない、not graded:明確な推奨ができないとした。わが国からのエビデンスの強い論文は少なかった。ただし、日本透析医学会統計調査に示されたデータは観察研究に該当したが高いエビデンスとして扱うという作成委員会の方針は妥当と考え踏襲した。また、解説文に論文が適切に引用されているか否か、また引用論文内容が正確に文章に反映されているかについても検証し、委員全体が集まる評価委員会で確認した。全体で会議した結果を評価委員会として(異論なし)(修正を要する。その場合その理由コメントをつける)の形で作成委員会へ提示した。作成委員会からの回答に対して再検討を行う作業を計4回行い、計6回委員会を開催し、異論なしとしたものが最終的にガイドライン案となった。

4. まとめ

今回の評価委員会はKDIGOのevidence review teamとは異なり、システマティック・レビューを徹底的に行ったわけではない。しかし、評価委員は各チームに分かれ、CQに対して熱心に真剣に文献検索を行い、真摯に全体会議で討論してくれた。特に議長を務めた濱野高行先生には感謝す

る。その結果、52 のステートメントのうちエビデンスの強さは、A(強)は 0, B(中)は 3, C(弱)は 9, D(とても弱い)は 8, not graded は 32 となった。A はなく B のエビデンスのレベルは全体の 5.7% であった。すべての判断の結果および不備はすべて指揮した委員長である伊丹に責任がある。

KDIGO のステートメントでも A エビデンスは 5.4%であったという³⁾。これは世界全体でまだ腎性貧血について強いエビデンスが少ないということであろう。今回のガイドラインは以前のガイドラインに比べて日本透析医学会統計調査のデータや日本人の報告を多く採用しているが、今後もさらなる日本からのエビデンスの積み重ねが必要であると思う。

最後に、今回のガイドラインが慢性腎臓病を患うすべての人にとってよいガイドラインであることを願う。

評価委員会委員長 伊丹儀友

評価委員会 開催記録

- 第 1 回 2014 年 1 月 25 日
- 第 2 回 2014 年 4 月 12 日
- 第 3 回 2014 年 5 月 24 日
- 第 4 回 2014 年 8 月 10 日
- 第 5 回 2014 年 11 月 1 日
- 第 6 回 2015 年 1 月 25 日

文献

- 1) Fishbane S, Nissenson AR. The new FDA Label for erythropoietin treatment: how dose it affect hemoglobin target? *Kindney Int* 2007; 72: 806-13.
- 2) <http://kdigo.org/home/guidelines/development/>
- 3) Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical practice guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 849-59.

外部評価委員会

委員長	伊丹儀友	日鋼記念病院腎センター
副委員長	濱野高行	大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学
委員	阿部貴弥	岩手医科大学泌尿器科・血液浄化療法部
	上田博章	大阪市立総合医療センター小児総合診療科
	岡田 啓	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
	岡田 規	柏友千代田クリニック腎臓内科
	片桐大輔	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科/血液浄化療法部
	勝野敬之	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科
	加藤佐和子	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科
	川田典孝	大阪みなと中央病院腎臓内科
	神田英一郎	東京共済病院腎臓内科
	菊地 勘	下落合クリニック腎臓内科
	澤井俊宏	滋賀医科大学小児科
	末廣貴一	原三信病院腎臓内科
	鶴田悠木	東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科
	中倉兵庫	大阪医科大学小児科
	長沼俊秀	大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学
	長浜正彦	聖路加国際病院腎臓内科
	西脇宏樹	昭和大学藤が丘病院腎臓内科
	藤崎毅一郎	九州大学病院腎疾患治療部
	丸山之雄	東京慈恵会医科大学附属柏病院腎臓・高血圧内科
	和田幸寛	昭和大学病院腎臓内科

(敬称略 五十音順)

利益相反情報について

一般社団法人日本透析医学会は、今後、本学会が作成する臨床ガイドラインについては、作成ワーキンググループのメンバーが中立性と公明性をもって作成業務を遂行するために、実際または予想されうる問題となる利益相反状態を避けることに最大限の努力をはらっている*).

すべてのワーキンググループのメンバーは可能性としてまたは実際に生じる利益相反情報の開示を行う書類(署名済み)を提出し、この書類は毎年更新され、情報は状況に応じて適宜変更される。これらのすべての情報は、以下のように「利益相反情報についての開示」に記載し、これを裏付けるすべての情報は日本透析医学会事務局が保管している。

文献

*) 日本透析医学会：日本透析医学会における医学研究の利益相反(COI)に関する指針。

2011：http://www.jsdt.or.jp/jsdt/1370.html

利益相反情報についての開示

- 伊丹儀友 大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器・食料品の製造、製造販売、販売、輸出ならびに輸入の会社)から講演等の謝礼を受領している。
- 伊藤恭彦 バクスター(株)(透析製品、血漿たん白製剤、薬剤投与システムの輸入、製造、販売の会社)から講演等の謝礼を受領、寄附講座に所属している。
- 加藤佐和子 (株)三和化学研究所(医薬品、診断薬等の研究開発と製造販売等の会社)、協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器・食料品の製造、製造販売、販売、輸出ならびに輸入の会社)、大日本住友製薬(株)(医療用医薬品、診断薬等の製造および販売の会社)から研究補助金を受領している。
- 菊地 勘 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社)から講演等の謝礼を受領している。
- 倉賀野隆治 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)から講演等の謝礼を受領している。
- 酒井 謙 (株)ジェイ・エム・エス(医療機器、医薬品の製造・販売および輸出入の会社)から顧問としての報酬を受領している。
- 澤井俊宏 アレクシオンファーマ(株)(日本および外国における医薬品の製造・販売および輸入の会社)から旅費を受領している。
- 鈴木隆治 日本新薬(株)(医薬品・機能食品の製造および販売の会社)から講演等の謝礼を受領している。
- 椿原美治 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、田辺三菱製薬(株)(医療用医薬品を中心とする医薬品の製造・販売の会社)、バイエル薬品(株)(医薬品、医療機器、動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社)、旭化成ファーマ(株)(医療用医薬品、診断薬用酵素、診断薬、流動食の製造・販売の会社)、エーザイ(株)(医薬品、

医薬部外品の製造販売), 大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器・食料品の製造, 製造販売, 販売, 輸出ならびに輸入の会社), 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), バクスター(株)(透析製品, 血漿たん白製剤, 薬剤投与システムの輸入, 製造, 販売の会社)から講演等の謝礼, 研究補助金の受領, 寄附講座に所属している.

鶴屋和彦 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器・食料品の製造, 製造販売, 販売, 輸出ならびに輸入の会社), 武田薬品工業(株)(医薬品, 医薬部外品等の製造・販売・輸出入の会社), 鳥居薬品(株)(医薬品の製造・販売の会社), バクスター(株)(透析製品, 血漿たん白製剤, 薬剤投与システムの輸入, 製造, 販売の会社)から講演等の謝礼, 研究補助金の受領, 寄附講座に所属している.

南学正臣 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), (株)メディカルレビュー社(医学を中心とした編集ならびに印刷, 出版, 情報サービス等の会社), 日本たばこ産業(株)(タバコ, 医薬, 食品, 飲料の製造および販売の会社), 田辺三菱製薬(株)(医療用医薬品を中心とする医薬品の製造・販売の会社), アレクシオンファーマ(株)(日本および外国における医薬品の製造・販売および輸入の会社)から講演等の謝礼, 原稿執筆の謝礼, 研究補助金を受領している.

西 慎一 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), ノバルティスファーマ(株)(医薬品の開発, 輸入, 製造, 販売の会社), 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), バイエル薬品(株)(医薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社)から講演等の謝礼, 研究補助金を受領している.

西脇宏樹 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)から研究補助金を受領している.

服部元史 アレクシオンファーマ(株)(日本および外国における医薬品の製造・販売および輸入の会社)から講演等の謝礼を受領している.

濱野高行 バイエル薬品(株)(医薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社), 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), グラクソ・スミスクライン(株)(医療用医薬品, 一般用医薬品等の研究開発, 輸入, 製造および販売の会社), 古野電気(株)(医療用機械器具の製造, 販売および輸出入の会社), 旭化成ファーマ(株)(医療用医薬品, 診断薬用酵素, 診断薬, 流動食の製造・販売の会社), 大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器・食料品の製造, 製造販売, 販売, 輸出ならびに輸入の会社), バクスター(株)(透析製品, 血漿たん白製剤, 薬剤投与システムの輸入, 製造, 販売の会社)から講演等の謝礼, 研究補助金受領, 寄附講座に所属している.

平方秀樹 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 日本たばこ産業(株)(タバコ, 医薬,

- 食品, 飲料の製造および販売の会社), 鳥居薬品 (株) (医薬品の製造・販売の会社) から講演等の謝礼を受領している.
- 林 晃正 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼を受領している.
- 本田浩一 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼を受領している.
- 政金生人 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している.
- 森田智視 エーザイ (株) (医薬品, 医薬部外品の製造販売), ブリストル・マイヤーズ (株) (医薬品の輸入, 製造および販売の会社), アストラゼネカ (株) (医療用医薬品の創薬, 開発, 製造および販売の会社), 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝金を受領している.
- 水口 潤 バイエル薬品 (株) (医薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している.
- 山本裕康 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼を受領している.

(五十音順)

(ここにあげられていない委員には利益相反の事項は発生していない.)

略語一覧

% Hypo	percentage of hypochromic erythrocyte	低色素性赤血球百分率
ACE-I	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
BUN	blood ureanitrogen	血液尿素窒素
CARI	Caring for Australasians with Renal Impairment	腎機能障害オーストラリア人の治療
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.)	持続型エリスロポエチン受容体刺激剤 (C.E.R.A.)
CHr	hemoglobin content of reticulocyte	網赤血球ヘモグロビン含量
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-T	chronic kidney disease-transplantation	腎移植患者
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C reactive protein	C 反応性蛋白
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
DA	Darbepoetin-alfa	ダルベポエチンアルファ
DMT-1	divalent metal transporter 1	2 価金属輸送体 1
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study	透析療法の診療形態と予後に関する国際観察研究
DW	dry weight	目標体重 (ドライウエイト)
EBPG	European Best Practice Guidelines	欧州版最良診療ガイドライン
EDTA	European Dialysis Transplantation Association	欧州透析と移植学会
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HD	hemodialysis	血液透析
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
IL-6	interleukin 6	インターロイキン 6
IPPN	International Pediatric Peritoneal Dialysis Network	国際小児腹膜透析ネットワーク
IRR	incidence rate ratio	罹患率比
ITT	intention to treat	治療企図解析
J-DOPPS	Japan-Dialysis Outcomes & Practice Patterns Study	日本における透析療法の診療形態と予後に関する国際観察研究
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives	腎臓病患者の予後改善機構
Kt/V		透析量を表す指標
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合複合体
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法

mTORi	mammalian target of rapamycin inhibitor	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質阻害薬 (mTOR 阻害薬)
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study	北米小児腎移植共同研究
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国立 (米国) 保健と栄養実態調査
NKF-K/DOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	米国腎臓財団: 慢性腎臓病患者の予後調査機構
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析
PRCA	pure red cell aplasia	赤芽球癆
PTA	post transplant anemia	移植後貧血
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QOL	quality of life	生活の質
RBC	red blood cell	赤血球
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
rHuEPO	recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	medical outcome study 36-item short-form health survey	生活の質の調査方法
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SQUID	superconducting quantum interference device	超伝導量子干渉計
sTfR	soluble transferrin receptor	可溶性トランスフェリン受容体
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血性発作
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
TNF- α	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
WBC	white blood cell	白血球
ZPP	erythrocyte zinc proporphyrin	赤血球亜鉛プロトポルフィリン

目 次

SCOPE	91
ガイドライン作成委員会 委員名簿	96
委員会・中間報告会など開催記録	97
評価委員会総括	98
評価委員会開催記録	100
外部評価委員会 委員名簿	101
利益相反情報について	102
略語一覧	105

■本論■

第 1 章 腎性貧血の診断	109
第 2 章 腎性貧血治療の目標 Hb 値と開始基準	114
第 3 章 ESA の投与方法—投与経路, 投与量—	123
第 4 章 鉄の評価と補充療法	127
第 5 章 ESA 低反応性	136
第 6 章 ESA の副作用と随伴症状	140
第 7 章 赤血球輸血	145
第 8 章 小児患者の腎性貧血	147
第 9 章 腎移植患者の移植後貧血	154

第 1 章 腎性貧血の診断

- 1) 腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないものをいう。保存期 CKD 患者では、血中 EPO 濃度の測定が診断に有用なことがある。
- 2) EPO 産生低下以外の貧血発症要因として、何らかの因子による赤血球造血の抑制・赤血球寿命の短縮・鉄代謝の障害・透析回路における残血・出血・栄養障害など、さまざまな因子の関与が想定されているが、十分に解明されていない。
- 3) 貧血の診断基準値としてはヘモグロビン (Hb) 値を用いるべきであり、日本人における貧血の診断は年齢、性差を考慮して以下の基準で行うのが妥当である。腎性貧血の診断基準はこれに従う。ただし、治療における判断は各章に推奨・提案する内容を基準に行う。

	60 歳未満	60 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
男性	Hb 値 < 13.5 g/dL	Hb 値 < 12.0 g/dL	Hb 値 < 11.0 g/dL
女性	Hb 値 < 11.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL

- 4) 腎性貧血の診断では、貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある。血液疾患の鑑別には
 - ① 白血球、血小板異常の有無 (芽球の存在を含めた分画、形態、数の異常)
 - ② MCV 値による貧血の分類 (小球性・正球性・大球性)
 - ③ 網赤血球数の増減
 - ④ 血中 EPO 濃度の測定が役立つ。

【解説】

- 1) 腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないものをいう。保存期 CKD 患者では、血中 EPO 濃度の測定が診断に有用なことがある。

腎臓における EPO 産生細胞は近位尿細管周囲間質に存在する線維芽細胞様細胞とされ、局所の酸素分圧低下に反応して EPO を産生する¹⁾。EPO 産生細胞周囲の酸素分圧は、動脈からの酸素供給と組織における酸素消費量のバランスで決定されるが、酸素供給は腎血流量、ヘモグロビン (Hb) 濃度などによって規定され、一方、酸素消費量は主に尿細管での Na 再吸収機能によって規定される²⁾。

CKD 症例では腎血流量低下によって組織への酸素供給は低下しているが、同時に尿細管障害によって局所の酸素消費量も低下しているため、最終的に尿細管周囲の酸素分圧は比較的保たれることが多いと推測されている。その場合、低酸素に反応した EPO 産生刺激は不十分となるため、何らかの理由で Hb 値の低下が発生すると EPO 増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、貧血状態が持続することになる。このように Hb 値の低下に見合った十分量の EPO が産生されない (相対的欠乏) ことで顕在化する貧血が腎性貧血の本質と考えられる。

Hb 値と血中 EPO 濃度の関連についてはこれまでに少数の報告があるが、造血不全疾患 (再生不良性貧血, MDS など) において Hb 値 10 g/dL 未満の貧血症例は大部分が EPO > 50 mIU/mL (RIA あるいは CLEIA 法) を示すのに対して^{3,4)}、CKD 患者では多くが EPO < 50 mIU/mL (ELISA あるいは CLEIA 法) である^{5,6)} (EPO 値には測定法間誤差が存在する可能性があるが十分には評価されていない)。また、CKD stage が増悪するに従って、Hb 値低下に反応した EPO 濃度上昇が抑制されることも報告されており⁶⁾、CKD では腎障害を合併しない場合に比べて、同

一の Hb 値でも EPO 産生が亢進しにくいことが明らかになっている。

大部分の CKD 症例において、血中 EPO 濃度は Hb レベルにかかわらず基準値内に保たれている^{5,6)}。これは、CKD では EPO 増加による貧血回復へのフィードバックが十分にかからないことを示しているが、同時にほかにも貧血をきたす要因が存在することを示唆している。CKD に伴う何らかの病態が関与するものと考えられるが、その詳細は十分に解明されていない。

【解 説】

2) EPO 産生低下以外の貧血発症要因として、何らかの因子による赤血球造血の抑制赤血球寿命の短縮・鉄代謝の障害・透析回路における残血・出血・栄養障害など、さまざまな因子の関与が想定されているが、十分に解明されていない。

腎臓における相対的 EPO 産生能低下に加えて、CKD ではさまざまな要因が貧血に関与することが報告されている。

① 赤血球造血の抑制

CKD 患者ではさまざまな尿毒症性毒素が血液中で増加し、これらが赤芽球造血を抑制する可能性が従来から指摘されている^{7,8)}。しかし、抑制物質として明確な尿毒症は確定されておらず、その関与については曖昧な点が多く残されている。一部の CKD 症例では赤芽球の EPO 感受性低下をひき起こすインターフェロンや TNF α などの炎症性サイトカインの増加が報告されており^{9,10)}、サイトカインの異常が CKD 貧血に関係する可能性が指摘されている。

② 赤血球寿命の短縮

CKD 患者では赤血球寿命が短縮することが古くから報告されている。その程度は報告によって異なるが、30～60% 程度の短縮とするものが多い。放射性同位元素を用いた最近の解析では、透析患者の場合赤血球寿命は約 20% 短縮すると報告されている¹¹⁾。寿命短縮の原因として、赤血球膜障害による浸透圧脆弱性、変形能の障害、赤血球代謝障害などがあげられているが、詳細不明な点も多く残されている。

③ 鉄代謝の障害

CKD 患者では炎症性サイトカインである IL-6 を介して肝臓でのヘプシジン合成が亢進し、腎臓でのクリアランスも低下していることから、血中ヘプシジン濃度が上昇することが知られている¹²⁾。ヘプシジンは細胞内から血液中への鉄放出を抑制するペプチドホルモンであり、その増加は血清鉄の低下と細胞内鉄の増加（フェリチン増加）をきたすため、骨髄での鉄利用障害をひき起こし、貧血の原因となる（機能的鉄欠乏）。ヘプシジン増加は慢性炎症に伴う貧血の重要な原因として認知されているが、CKD でも同様の病態が関与していることが明らかになってきている。

④ 透析回路における残血、出血

⑤ 栄養障害

CKD 患者では程度に差はあるものの、何らかの栄養障害をきたすリスクが高い。ビタミン、葉酸など造血に必要な栄養素が不足しても貧血が進行する。

CKD に伴うこれらの要因がヘモグロビンの低下をきたし、腎臓での不十分な EPO 産生が貧血の維持に関係すると想定されるが、どの要因がどの程度貧血に関係しているのか、その詳細については現在でも十分には解明されていない。

【解 説】

3) 貧血の診断基準値としてはヘモグロビン (Hb) 値を用いるべきであり、日本人における貧血の診断は年齢、性差を考慮して以下の基準で行うのが妥当である。腎性貧血の診断基準はこれに従う。ただし、治療における判断は各章に推奨・提案する内容を基準に行う。

	60 歳未満	60 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
男性	Hb 値 < 13.5 g/dL	Hb 値 < 12.0 g/dL	Hb 値 < 11.0 g/dL
女性	Hb 値 < 11.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL	Hb 値 < 10.5 g/dL

表 1 日本人の年齢, 性別 Hb 値

	(三輪血液学第3版) ¹³⁾		(理科年表) ¹⁴⁾
	19~60 歳	60~69 歳	70~79 歳
男性 (Mean ± SD)	15.3 ± 0.9 g/dL	13.8 ± 0.9 g/dL	13.5 ± 1.2 g/dL
女性 (Mean ± SD)	13.3 ± 0.9 g/dL	12.5 ± 1.0 g/dL	12.2 ± 0.9 g/dL
男性 (Mean - 2 SD)	13.5 g/dL	12.0 g/dL	11.1 g/dL
女性 (Mean - 2 SD)	11.5 g/dL	10.5 g/dL	10.4 g/dL

表 2 EBPQ ならびに KDOQI の貧血診断基準

	EBPG ¹⁵⁾	KDOQI ¹⁶⁾
成人男性	Hb < 13.5 g/dL	Hb < 13.5 g/dL
成人女性	Hb < 11.5 g/dL	Hb < 12.0 g/dL
70 歳より高齢の男性	Hb < 12.5 g/dL	

健常人の生理的なヘモグロビン (Hb) 値は, 年齢, 性, 人種などによって異なるため, 診断基準はこれらの要因を考慮して設定する必要がある. そして, 貧血の診断基準値としては, 一定の基準によって健常と判断された日本人の Hb 値に基づく, 平均値 - 2 SD (SD: 標準偏差) を用いるのが妥当と考えられる. 表 1 に日本人における Hb 値に関するデータを, 表 2 に海外の貧血診断基準を示す.

なお, 治療開始, 治療目標など治療における Hb 値の判断は, 後の各章で推奨・提案する内容を基準に行う.

現在一般に行われている自動分析器による血液検査では, 赤血球数, Hb 値, MCV が実測値であり, ヘマトクリット (Ht) 値は計算によって求められている. Hb 値は採血後も比較的安定しているが, MCV は採血後の時間経過とともにさまざまな影響によって変化することがあり, Ht 値もそれに従って変動するため, Ht 値を実測しない場合には, 貧血の診断は Hb 値を用いることが勧められる.

【解 説】

4) 腎性貧血の診断では, 貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある.

血液疾患の鑑別には

- ① 白血球, 血小板異常の有無 (芽球の存在を含めた分画, 形態, 数の異常)
- ② MCV 値による貧血の分類 (小球性・正球性・大球性)
- ③ 網赤血球数の増減
- ④ 血中 EPO 濃度の測定

が役立つ.

さまざまな疾患によって貧血が引き起こされるが, 腎性貧血の診断にあたっては, 血液疾患の鑑別が重要である. 図 1 に鑑別の流れの 1 例を示す.

なお, 腎性貧血では EPO 産生は抑制されており, CKD 患者では EPO 濃度は基準値に入ることが多い. したがって, EPO の絶対値は産生低下の明確な判断基準にはならず, Hb 値との比較が重要である.

保存期 CKD 患者における遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの国内臨床試験 (中外製薬株式会社およびキリンファーマ株式会社) における, クレアチニン値 ≥ 2 mg/dL あるいはクレアチニークリアランス値 ≤ 30 mL/min で Hb 値 < 10 g/dL の患者データの再解析報告によると, 422 例の血中 EPO 濃度の平均 \pm SD は 22.7 ± 12.1 mIU/mL (5.0~151.0 mIU/mL) であり, 平均 + 2 SD は 46.9 mIU/mL であることが示されており¹⁷⁾, 海外の報告^{5,6)}でも, CKD stage 3 の症例の一部には EPO 100 mIU/mL 程度まで増加が認められるものの, ほぼ類似の結果が得られている. 一方, 血液疾患では大部分の症例で EPO > 50 mIU/mL を示す^{3,4)}.

以上より, EPO 測定は腎性貧血診断の補助的検査として有用であり, CKD 患者では, Hb 値 < 10 g/dL の貧血が認められるものの EPO < 50 mIU/mL であれば腎性貧血として矛盾しないと判断される. 一方, EPO > 50 mIU/mL の場合には, 腎臓における EPO 産生反応は比較的保たれている可能性があり, 貧血をきたす他疾患の存在も検討する必要がある. 特に EPO > 100 mIU/mL の場合は注意すべきと考えられる.

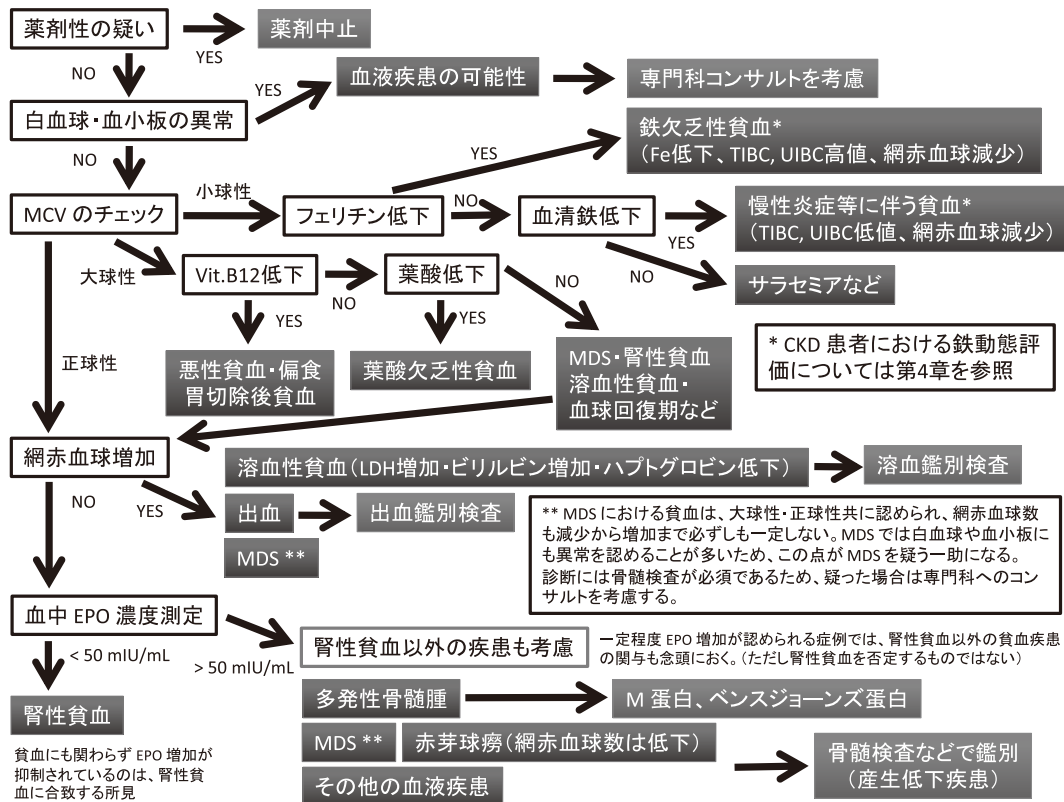


図 1 血液疾患の鑑別

<参考> 貧血の鑑別診断に有用な検査項目

- ・血算 (白血球数, 白血球像, Hb, MCV, 網赤血球数, 血小板数)
異常血球判定のため, 白血球像は器械による自動判定ではなく, 検査技師による目視検査が必要
- ・鉄代謝指標 (血清鉄, UIBC, 血清フェリチン値, トランスフェリン飽和度)
血清フェリチン低値の場合は, 絶対的鉄欠乏と診断できる。
- ・便潜血
- ・一般生化学検査 (BUN, クレアチニン, LDH, ビルルビン, CRP など)
- ・ビタミン B₁₂, 葉酸, 亜鉛, 銅
- ・クームス検査, ハプトグロビン
溶血の鑑別に重要
- ・血清蛋白分画, 尿中ベンスジョーンズ蛋白, 血清免疫グロブリン値
多発性骨髄腫の鑑別に必須
- ・甲状腺機能
- ・血中 EPO 濃度
- ・骨髄検査 (造血系疾患が疑われる場合)

網赤血球は骨髄での赤血球造血を反映しており, 溶血など慢性的に赤芽球造血が亢進している場合や化学療法からの回復期などに網赤血球は増加するが, 腎性貧血を含めて産生低下型貧血では正常~減少を呈する。造血回復の場合, 網赤血球はヘモグロビンの増加に先立って増加するため, ヘモグロビン回復の pilot marker として有用である。

ESA 投与後に造血回復が認められる場合も, 典型例では Hb 回復の前に網赤血球の増加が認められる。このため, ESA 反応性の指標として網赤血球のモニターは有用である。通常投与開始 1~2 週間の間に増加が認められ, その後 Hb 値が増加する。網赤血球増加が peak out すると Hb 値増加は緩やかになり, 最終的に安定するため, ESA 開始後は少なくとも 2 週間ごとに網赤血球の測定を行うのが適当と考えられる。

なお、網赤血球数の評価には絶対数（赤血球数×網赤血球割合）を用いることが推奨されているが、絶対数は元の赤血球数に大きく左右されるためばらつきが大きくなることに注意が必要である。このため実際には貧血の程度や赤血球数を考慮して、絶対数と網赤血球割合の双方を用いて増減を判断するのがよいと考えられる。ただし、血球回復期には絶対数、割合値ともに増加が認められるため、どちらを利用しても判断可能である。

網赤血球絶対数の標準値は文献によって異なり絶対的な基準は存在しないが、赤血球数が正常範囲内である場合は 5 万～10 万/ μL が目安となる。

文献

- 1) Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration. *Blood* 1989; 74: 645-51.
- 2) Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 415-25.
- 3) Urabe A, Mitani K, Yoshinaga K, et al. Serum erythropoietin titers in hematological malignancies and related diseases. *Int J Cell Cloning* 1992; 10: 333-7.
- 4) Suzuki T, Oh I, Ohmine K, et al. Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2015; 101: 32-6.
- 5) Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; 66: 1206-11.
- 6) Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2900-8.
- 7) Besarab A, Ayyoub F. Anemia in renal disease. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (R. Schrier), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007: 2406-30.
- 8) Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
- 9) Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1776-84.
- 10) Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991; 78: 2564-7.
- 11) Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TC, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 591-8.
- 12) Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726-41.
- 13) 渡辺清明, 影岡武士. 基準範囲について. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修, 三輪血液病学第3版, 東京: 文光堂, 2006: 2017-27.
- 14) ヒト血液成分の基準値. 国立天文台編纂, 理科年表 (平成 14 年), 東京: 丸善, 2001: 888.
- 15) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): ii1-ii47.
- 16) KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl. 3): S9-S145.
- 17) 椿原美治 (日本透析医学会腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ). 腎性貧血を呈する保存期慢性腎不全患者の血漿 EPO 濃度の解析. *日腎会誌* 2007; 49: 292.

第 2 章 腎性貧血治療の目標 Hb 値と開始基準

CQ1. 腎性貧血治療において維持すべき目標 Hb 値と開始基準は何か？

ステートメント 1

- 1) 成人の血液透析 (HD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する. (1C)
- 2) 成人の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する. (2C) ただし, 重篤な心・血管系疾患 (CVD) の既往や合併のある患者, あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する. (not graded)
- 3) 成人の腹膜透析 (PD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する. (2D) PD 患者の ESA 投与方法は, 基本的に保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましい. (not graded)
- 4) HD, PD, 保存期 CKD 患者のいずれにおいても, 実際の診療においては個々の症例の病態に応じ, 上記数値を参考として目標 Hb 値を定め治療することを推奨する. (1C)

【解説】

ステートメント 1

- 1) 成人の血液透析 (HD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満を推奨する. (1C)

HD 患者に対する目標 Hb 値について, 2004 年版¹⁾および 2008 年版²⁾の腎性貧血治療ガイドラインでは, 週初め (前透析中 2 日後) の HD 前の仰臥位採血による値で Hb 値 10~11 g/dL が推奨された。

目標 Hb 値の下限については, わが国の観察研究の結果^{3~6)}より, これまでと同様に 10 g/dL が妥当と考えられる。Akizawa ら⁴⁾は J-DOPPS 研究で, わが国の HD 患者 5,398 例を対象に観察開始時の Hb 値と死亡リスクの関係を検討し, Hb 値 11~12 g/dL に比して 8 g/dL 未満でリスクは 78% 有意に増加し, 死亡と Hb 値の間には Hb 値が 1 g/dL 増加するごとにリスクが 11% 低下する負の相関関係が認められたことを報告した。

Inaba ら⁵⁾の研究においても, 非糖尿病例において Ht 値 27% 未満の群の死亡リスクが最も高かったことが示された。また, JET study においても, Hb 値 10~11 g/dL を対照に各群の生命予後を比較すると, Hb 値 9 g/dL 未満の群で生存率が有意に低かったことが報告されている⁶⁾。

QOL の観点からも, Hb 値に関する検討が行われている。SF-36 で評価した活力 (vitality) のスコア⁷⁾, 輸血の頻度⁸⁾, 疲労 (fatigue) のスコア⁹⁾において, Hb 値を上昇させることにより改善することがランダム化比較試験 (RCT) で報告されている。一方, 最近発表されたメタ解析や RCT の再解析の報告では, 高 Hb 値群の QOL 改善効果について一部否定的な見解が報告されている^{10~12)}が, Hb 値 10 g/dL 未満の患者を 10 g/dL まで上昇させることについては, QOL 改善が期待できることが示されている¹⁰⁾。

このように, これまでに行われた多くの観察研究において, Hb 値 9 g/dL 未満の患者では有意に死亡リスクが高く, Hb 値 9~10 g/dL においても, 10~11 g/dL あるいは 11~12 g/dL と比較して死亡リスクは高い傾向にある。QOL の観点からも, Hb 値 10 g/dL 未満が持続するのは望ましくない。したがって腎性貧血治療の開始基準は, 複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点を推奨した。

上限については, Inaba ら⁵⁾の報告において Ht 値を 4 つの群 (27% 未満, 27~30%, 30~33%, 33% 以上) に分

けて解析したところ、Ht 値が上昇するほど生存率は良好であったことが示されている。対象患者を糖尿病例、非糖尿病例に分けて解析したところ、糖尿病例では Ht 値と生命予後との関係は認められなかったが、非糖尿病例において、Ht 値が 27% 未満の患者に比較して、33% 以上の患者では有意に死亡リスクが低かったことが示されている⁵⁾。また、JET study においても、Hb 値 10~11 g/dL と比較して、11~12 g/dL、12 g/dL 超には有意差はなかったが、11~12 g/dL が最良で、12 g/dL 以上の群でやや死亡のリスクが増加したことが示されている⁶⁾。

高 Hb 値が輸血頻度の減少や QOL の改善につながる症例があるのは否定できないが⁷⁻⁹⁾、生命予後・心血管予後の観点から 12 g/dL を超える Hb 値を推奨するエビデンスは乏しい。一方、JET study の結果⁶⁾や、ダルベポエチン α (DA) や Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) の臨床試験成績¹³⁻¹⁵⁾において Hb 値 10~13 g/dL の治療幅で安全性上問題がなかったことを考慮し、目標 Hb 値の上限として 12 g/dL を推奨した。2008 年版ガイドラインでは、管理のしやすさも考慮して減量・休薬基準が目標値より高い 12 g/dL に設定され、Hb 値の管理範囲が 2004 年版ガイドラインよりも広範囲に設定された。その結果、2008 年度末と 2012 年度末の Hb 値を比較すると、Hb 値 10 g/dL 未満を占める患者の割合は、2008 年度末で 34.7%、2012 年度末で 27.0% と減少している¹⁶⁾。臨床的にも Hb 値 1 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられ、今回のガイドラインでは、わが国の観察研究の結果や管理のしやすさも考慮し、目標 Hb 値の幅を 2 g/dL と広い範囲に設定した。

減量・休薬基準については、2008 年以前にわが国で行われた臨床研究¹³⁻¹⁵⁾では、Hb 値 10~13 g/dL の範囲では高い Hb 値に安全性上問題ないことが示されているが、JET study⁶⁾では有意差はみられなかったものの、12 g/dL 以上の群で死亡のリスクが増加していた。また、欧米の RCT^{7,17,18)}で、Hb 値を 13 g/dL 超に増加させることがイベントリスクの増加につながる可能性が示されており、Hb 値の 13 g/dL は、採血条件が異なるわが国のデータ（中 2 日で仰臥位採血）に当てはめると、概ね 12 g/dL に該当する²⁾。欧米とわが国では透析患者の随伴症状、透析条件、生命予後が大きく異なるため、欧米の臨床研究の結果をそのままわが国のガイドラインに当てはめることはできないが、現時点でわが国における HD 患者を対象とした介入研究はなく、海外のガイドライン^{19,20)}で ESA によって意図的に Hb 値を 13 g/dL 以上に増やさないよう推奨されていることから、採血条件の違いを考慮し、今回のガイドラインでは、Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮することを推奨することとした。

しかしながら、適切な Hb 値は個別の患者背景に大きく左右されていると考えられ、エリスロポエチン低反応性^{21,22)}、脳卒中の既往²³⁾、糖尿病の有無⁵⁾、CVD の有無²⁴⁾、輸血の必要性⁸⁾、貧血の身体能力や QOL⁹⁾への影響などに応じて個別に判断する必要がある。また、目標 Hb 値のみではなく、Hb 値の急速な上昇²⁵⁾や ESA 投与量²⁶⁾も死亡率に関与する可能性が指摘されていることも重要である。

【解 説】

ステートメント 1

- 2) 成人の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。(2C)
ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する。(not graded)

① 保存期 CKD 患者での目標 Hb 値下限と治療開始基準について

未治療の腎性貧血患者に対してどのレベルになったら ESA を開始するかという考え方や、ESA 投与中の患者において ESA 量の増減の「目標値」とは別個であるという考え方を採用すれば、腎性貧血治療の開始基準と目標 Hb 値の下限は別のものであることもありうる。しかしながら、実地臨床では Hb 値の目標値があつてそれに向かって ESA を開始することが通常であり、ESA 開始基準は後述する目標 Hb 値の下限となる。QOL の観点からは、90 年代の RCT で rHuEPO 投与と無治療の保存期 CKD 患者を比較した研究で、Ht を 26.8% から 31.5% に上げることで、QOL の改善が示されている²⁷⁾。保存期 CKD 患者を対象にしたメタ解析でも、Hb 値 10~12 g/dL までは貧血の改善とともに QOL の改善が得られることが示されている²⁸⁾。後述の本邦での Hb 値 11~13 g/dL を目標とした ESA 治療による腎保護効果を示した A21 研究²⁹⁾の結果とあわせ、Hb 値 11 g/dL を複数回下回った時点とすることは妥当と考えられる。

② 保存期 CKD 患者での目標 Hb 値上限について

目標値を Hb 値 \geq 13 g/dL と設定した場合に心血管イベント発症のリスクが増加するという報告があり、目標 Hb 値は Hb 値 13 g/dL 未満として個々の症例の自覚症状、心血管合併症、腎機能低下を含む病態に応じ、目標とする Hb 値を定め治療することを推奨する。

保存期 CKD 患者の前向き臨床試験では、心血管保護を主要エンドポイントとしているものと、腎保護を主要エンドポイントとしているものがある。ガイドライン改訂委員会では両者を別個に論じることも検討したが、実地臨床の現場で患者を診療する場合に心血管保護と腎保護について別の目標を設定して治療することを推奨することは現実的ではないとの結論に達し、「保存期 CKD 患者の目標 Hb 値」としての設定を行った。また、臨床試験を解釈するうえで、エンドポイントとの関連については到達 Hb 値を重視し、本改訂ガイドラインにおける目標 Hb 値を決めるうえでは、各臨床試験においてその到達 Hb 値を得るために設定された目標 Hb 値を重視した。目標 Hb 値の上限を決定するうえでは、心血管系のイベントの増加が欧米における一部の臨床試験で報告されており、主にそれに基づいて行った。

今回の検討では、エンドポイントとして左室肥大などのサロゲートマーカーではなく、ハードエンドポイントを用いている研究を対象とした。2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」作成時には、大規模前向き臨床試験として CHOIR 試験³⁰⁾と CREATE 試験³¹⁾が報告されていた。CHOIR 試験では目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL に設定しており、ITT 解析の結果 13.5 g/dL 群のほうが有意に主要エンドポイントのイベント（死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中による複合エンドポイント）の発現が多いと報告された。しかし、CHOIR 試験の到達した Hb 値と rHuEPO 投与量を指標とした追加解析結果では、高 Hb 値群に割り付けられた患者の中でも到達した Hb 値が高い患者のほうがむしろ予後がよく、rHuEPO 高用量の使用が予後悪化との関連性を説明する因子となり、目標の Hb 値が高いことと予後悪化の関連性は確認されなかった³²⁾。CREATE 試験では、目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL 群に設定して実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象（突然死、心筋梗塞、急性心不全、TIA、狭心症による入院、切断術などを必要とする末梢動脈疾患、不整脈による入院）の発現に有意差はなかった。

前回の日本透析医学会のガイドラインが発表された後に報告された重要なエビデンスとしては、TREAT 試験および A21 研究があげられる。2型糖尿病の慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床研究である TREAT 試験³³⁾では、目標 Hb 値を 13 g/dL とし DA を投与した群と Hb 値が 9 g/dL 以下になった時に rescue する群に設定して実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象（死亡、心筋梗塞、心不全、脳卒中、心筋虚血による入院）の発現に有意差はなかった。ただし、脳卒中が hazard ratio 1.92 (95%CI, 1.38 to 2.68 ; $p < 0.001$) で、目標 Hb 値を 13 g/dL とし DA を投与した群に多かった。以上の結果からは、Hb 値 13 g/dL 以上を目指して治療することは心血管系に対する保護効果はなく、むしろ有害事象を増やす可能性があることを示唆している。この研究も踏まえた日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、「ESA 使用による腎性貧血の治療は CKD の進行や CVD の発症を抑制することを示唆する報告があるが、目標値を Hb 値 $>$ 12~13 g/dL と設定した場合、Hb 値 9~11.5 g/dL と比較して効果が認められず、かえって CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある（推奨グレードなし）」としている。

しかしながら、欧米の研究ではいずれも心血管イベントの発生率が、わが国に比し高いことに注意すべきである。前回ガイドラインの作成においては、CHOIR および CREATE の患者のデータは、わが国の rHuEPO での大規模前向き観察研究の中間集計³⁴⁾にて報告されている HD 導入患者のデータと比べると CVD の頻度、重篤度ともきわめて高いことから、わが国における平均的な保存期 CKD 患者の背景とは大きく異なっていることが指摘されている。

わが国における DA の特定使用成績調査 DREAM-J の中間解析結果においては、観察期間中（平均 1.2 年）の副作用発現割合は 5.3%、心・血管系の副作用の発現割合は 1.3%であった³⁵⁾。心・血管系の有害事象発生リスク上昇に関する多変量 Cox 回帰分析の結果、高い Hb 値による心・血管系の有害事象発現リスク上昇は示唆されず、DA 投与開始から 4 週間の Hb 値上昇速度 0.5 g/dL/週超が有意な因子として選択されたが、0.5 g/dL/週超の患者数は少数であり、引き続き検討が必要と考えられた。

今回のガイドライン改訂において、CHOIR 試験、CREATE 試験に加え、前回のガイドライン改訂後に発表された TREAT 試験、およびわが国の介入研究である A21 研究²⁹⁾と観察研究である Gonryo 研究³⁶⁾における心血管イベントおよび脳卒中の発生率を比較したが、欧米の研究における心血管イベントの発症率が高く、わが国で高いとい

表 3

	心血管イベント (/1,000 人・年)	脳卒中 (/1,000 人・年)
CHOIR	51.7	5.4
CREATE	58.0	7.2
TREAT	76.4	9.5
A21	15.6	2.1
Gonryo (G3-5)	21.8	8.6

(心血管イベントは CHOIR, CREATE, TREAT では主要エンドポイントを採用. A21 研究では有害事象として記載されている心筋梗塞・脳梗塞・小脳梗塞・肺鬱血・心不全を採用. Gonryo 研究では stage G3-5 の患者の狭心症・心筋梗塞・心不全・脳卒中を採用.)

われている脳卒中についてもこれらの研究では欧米と同等あるいはそれ以下の発症率でしかないことがわかった。ただし、TREAT 試験や CHOIR 試験で記録されている心血管イベントで一部 A21 研究や Gonryo 研究において含まれていないものがあり、このことによるバイアスが本邦におけるイベント発生率の過小評価に繋がっている可能性には留意が必要である (表 3)。

わが国の血清クレアチニン (Cr) 値 2.0~6.0 mg/dL の保存期 CKD 患者を対象とした A21 研究では、高 Hb 値群 (目標 Hb 値 11.0~13.0 g/dL, DA 投与) と低 Hb 値群 (目標 Hb 値 9.0~11.0 g/dL, エポエチンアルファ投与) を比較しているが、有害事象に両群間で差は認められなかった。A21 研究の問題点は高 Hb 値群と低 Hb 値群で異なった種類の ESA が使用されていることであるが、現時点まで ESA の種類により有害事象の差が出るという報告はない。ただし、対象患者数および糖尿病合併率は比較的少なく、また有害事象も細分化して記載されているために、本研究における高 Hb 値群における有害事象の発生の増加が偽陰性を示している可能性は否定できない。以上を鑑み、「欧米の研究の一部は目標値を Hb 値 ≥ 13 g/dL と設定した場合の心血管イベント発症のリスク増加を示唆するものがあり注意が必要であるが、本邦では欧米に比し心血管イベントの発症が少なく、わが国で目標値を Hb 値 11~13 g/dL と設定した場合に心血管系のリスクが高くない患者群においてイベント発症が増加するというエビデンスは乏しい」と考えられる。よって、今回のガイドラインにおいても前回のガイドラインにおける保存期 CKD 患者の目標 Hb 値 11~13 g/dL、および「すでに重篤な心血管合併症を有する患者、心血管事故のリスクの高い患者、主治医の判断で医学的に必要のある患者には、安全性を考慮し Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮することを推奨」という立場を踏襲し、特に個々の症例の病態に応じ、上記数値を参考として Hb の目標値を定め治療すべきことを強調する。特に、透析患者においては無症候性心筋虚血が臨床的に重要であり³⁷⁾、保存期 CKD 患者においても合併症としての無症候性心筋虚血に十分な注意が必要である。

③ 保存期 CKD 患者での維持すべき目標 Hb 値について

目標 Hb 値を決めるうえでは、心血管系のイベントを増やさず腎保護が期待されうる目標 Hb 値を中心に検討した。

腎保護の観点について、Kuriyama ら³⁸⁾の先駆的な研究では、rHuEPO 治療で Hb 値 11.8 g/dL を達成することによる腎保護を見出しているが、比較対象群が Hb 値 8.3 g/dL の無治療群であり、現在の臨床に単純に外挿はできない。

CHOIR 試験では、副次エンドポイントとしての透析導入に 2 群間で差はなかった³⁰⁾。CREATE 試験では、副次エンドポイントとした腎機能においては、推定 GFR の低下に差はないものの、透析導入例数は目標 Hb を 13~15 g/dL とした群で有意に多かった³¹⁾。TREAT 試験でも、副次エンドポイントの腎死に差はなかった³³⁾。糖尿病の stage G1-G3 の CKD 患者を対象として目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL 群に設定して実施された ACORD 研究でも、副次エンドポイントの推定 GFR の変化率には差がなかった³⁹⁾。

一方、Gouva の 18~85 歳の非糖尿病性の保存期 CKD 患者 (Hb 値: 9.0~11.6 g/dL, 血清 Cr 値 2~6 mg/dL) では、早期治療群 (目標 Hb 値 >13.0 g/dL) と治療延期群 (Hb 値 <9 g/dL で治療) の比較で、主要エンドポイントであるクレアチニン倍化、腎死、死亡の複合エンドポイントでは早期治療群 (目標 Hb 値 >13.0 g/dL) で有意に改善がみられている⁴⁰⁾。

わが国で行われた A21 研究は、保存期 CKD 患者 (Hb 値 <10.0 g/dL, 血清 Cr 値: 2.0~6.0 mg/dL) を対象とし

表 4

	n	%DM	高 Hb 値群			低 Hb 値群		
			基礎値	目標値	到達値	基礎値	目標値	到達値
A21 2012	322	31	9.2	11-13	12.0	9.2	9-11	9.8
TREAT 2009	4,038	100	10.5	13	12.5	10.4	>9 (rescue)	10.6
ACORD 2007	172	100	11.9	13-15	13.5	11.9	10.5-11.5	12.1
CREATE 2006	603	26	11.6	13-15	13.3	11.6	10.5-11.5	11.8
CHOIR 2006	1,432	49	10.1	13.5	12.6	10.1	11.5	11.3
Gouva 2004	88	0	10.1	>13	12.9	10.1	>9	10.3
Kuriyama 1997	108		9.3	治療	11.8	9.0	無治療	8.3

た多施設共同無作為化オープンラベル並行群間試験で、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 超、血清フェリチン値が 100 ng/mL 超となるよう鉄剤を投与し、高 Hb 値群 (目標 Hb 値 11.0~13.0 g/dL : DA 投与) と低 Hb 群 (目標 Hb 値 9.0~11.0 g/dL : エポエチンアルファ投与) を比較している²⁹⁾。主要評価項目は試験開始時からの血清 Cr 値の倍化、維持透析導入、腎移植または死亡のいずれかの事象が最初に発生するまでの期間で、最終的には Hb 値 12.04 g/dL vs. 9.80 g/dL の比較となった。主要評価項目では Kaplan-Meier 法による解析では有意差がなかったが、Cox 比例ハザードモデルにより年齢、性、Cr の基礎値などを勘案した相対リスクを計算すると低 Hb 値群に対して高 Hb 値群では腎イベントの発生リスクが 29% 有意に低下することが認められた (95%CI 0.52-0.98, p 値 = 0.035)。

よって、わが国で行われた A21 研究の結果を鑑み、腎保護の観点から目標 Hb 値を 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とすることは妥当と考えられ、2008 年版のガイドラインの保存期 CKD 患者の目標 Hb 値の変更は行わない。しかしながら、すでに重篤な心血管合併症を有する患者、心血管事故のリスクの高い患者、主治医の判断で医学的に必要のある患者には、安全性を考慮し、個々の患者に応じた目標 Hb 値の設定を行うことが重要と考えられる (表 4)。

一方、QOL の観点からは、QOL を評価する項目はさまざまなものがあり、研究によって採用している項目が異なることに注意が必要であるが、保存期 CKD 患者において Hb 値を前値より十分に上げることで、QOL のうち特に vitality について改善が期待できる。

Early Correction of Anemia 研究は、GFR 25~60 mL/min の CKD 患者を対象に目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 11~12 g/dL 群に設定して実施され、赤芽球癆の問題で早期に中止されたが、SF-36 のうち vitality の項目で有意に改善がみられている⁴¹⁾。CHOIR 試験では SF-36 による QOL において 2 群間に差はみられなかったが³⁰⁾、CREATE 試験では SF-36 による QOL において高 Hb 値群が有意な改善を示した³¹⁾。TREAT 試験の解析では FACT-fatigue score で 73 週以外のすべてのタイムポイントで改善がみられ、SF-36 による評価でも energy および physical function の改善が認められた⁴²⁾。

Clement らのメタ解析でも、physical function, general health, vitality, mental health では高 Hb 値群で改善がみられている⁴³⁾。Gandra ら²⁸⁾のシステムティックレビューによる解析でも SF-36 で energy/vitality では基本的に改善がみられており、改善がみられている 3 研究では到達 Hb 値の 2 群間の差が大きかった (到達 Hb 値で 2.1, 1.7 g/dL あるいは Ht で 5.7% の差) のに対し、改善がみられていない研究では 2 群間で Hb 値の到達レベルの差が小さく (到達 Hb 値で 1.3, 0.5 g/dL の差)、比較する 2 群間の到達値の差が改善の有無に反映されたと思われる。

わが国の A21 研究においても、高 Hb 値群で SF-36 の vitality の項目で有意に改善がみられており、欧米の研究結果と合致しており⁴⁴⁾、Hb 値を前値より十分に上げることで、QOL のうち特に vitality については改善が期待できる。

【解 説】

ステートメント 1

- 3) 成人の腹膜透析 (PD) 患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。(2D)
PD 患者の ESA 投与基準は、基本的に保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましい。(not graded)

表 5

	雑誌名	例数	期間	目標 Hb 値	終了時 Hb 値	重篤な有害事象	その他副作用 (高血圧など)
DA	Ther Apher Dial ⁵⁰⁾	72	28 w	Target range 11-12 g/dL maintained 10-13 g/dL	新規: 10.6 g/dL 切替: 10.5 g/dL	死亡例: 2 (関連なし)	高血圧: 22 例
DA	Clin Exp Nephrol ⁵¹⁾	96	28 w	11-13 g/dL	11.9±1.2 g/dL	死亡例: 0	高血圧: 22 例
CERA	薬理と治療 ⁵²⁾	63	48 w	10-12 g/dL	SC: 10.88±0.70 g/dL IV: 10.78±0.93 g/dL	死亡例: 0	高血圧: 2 例
CERA	Ren Fail ⁵³⁾	83	48 w	11-13 g/dL	11.8±1.5 g/dL	死亡例: 1 (関連なし)	高血圧記載なし

① 腹膜透析患者の ESA 投与の基本的考え方

現在、貧血管理に関して国際的にも PD 患者を保存期 CKD 患者、HD 患者と分けて単独で示しているガイドラインはない。日本透析医学会と KDIGO 2012 では、保存期 CKD 患者と併記する形をとっている。一方、European Renal Best Practice position statement⁴⁵⁾では CKD-5D として HD とまとめて扱っている。日本透析医学会ガイドラインでは、前回よりすでに保存期 CKD 患者と同様に考える方針をとっている。この理由は、下記によるものである。

- (1) HD では、透析中の除水によって血液濃縮が生ずるのに対し、PD ではこのような機序の血液濃縮機序は認められず、この点で保存期 CKD 患者の病態にきわめて近い。
- (2) PD の特徴は、残腎機能を保ち透析を行うことである。今日、PD 導入に関して、少量の透析液で開始し残腎機能が低下するにつれ透析量を増やす“インクリメンタル PD”の方法が世界的に広まり、本邦でも多くの施設が採用している。日本透析医学会統計調査 2012 年において、1 年目の PD 液使用量は、15.6%の患者で 4 L/day 未満、計 39.8%が 6 L/day 未満になっている。また 2013 年の統計調査では、PD 歴 1 年未満、1~2 年、2~4 年の尿量はそれぞれ 916.9, 842.0, 688.4 mL となっており、実際保存療法の延長の形で透析療法が行われていると考えられている⁴⁶⁾。
- (3) PD 患者単独におけるエビデンスには、限りがある点からも、保存期患者と合わせて考える必要性が出てくる。

なお、併用療法に入った際には、血液濃縮の観点から HD に準じて考えることが望ましい。この際には、週初めの採血で評価をする。

② PD 患者での維持すべき目標 Hb 値について

PD 患者に限定した、目標 Hb 値の設定を目指した明確な前向き試験、RCT の報告はない。後ろ向き試験では、2003 年に報告された 326 名の PD 患者の 15 年間のフォローアップにおいて Hb 値 12 g/dL 以上の患者群は、12 g/dL 未満の患者群に比し生命予後がよかったと報告されている⁴⁷⁾。2004 年には、13,974 人という大規模な腹膜透析患者の検討において、糖尿病、非糖尿病患者群をそれぞれ Hb 値で 4 群に分けた予後が検討され、糖尿病、非糖尿病患者とも Hb 値 11 g/dL 以上で生命予後がよいことが示されている⁴⁸⁾。2011 年、Kalantar-Zadeh のグループからの 9,269 名の PD 患者を対象とした検討では、生命予後、心血管予後とも Hb 値 12~13 g/dL 群において最も良好であったことが示されている⁴⁹⁾。PD 患者の目標 Hb 値は、このようにエビデンスが限定され明確に限定することは现阶段では難しい。海外のガイドライン (KDIGO, UK, CARI, EBPG) においても PD 患者単独の目標 Hb 値は明記されていない。

2007 年に持続型赤血球造血刺激因子製剤 DA が、2011 年に CERA が認可されたが、これら 2 剤を用いた臨床試験も限られている。国内の PD に関する DA に関する文献は、静注、皮下注の切り替え試験の 2 報のみであり^{50,51)}、CERA に関しては、目標 Hb 値を 10~12 g/dL に設定した試験で安全に使用できたという日本語論文のみである⁵²⁾。海外において PD における CERA への切り替え試験は 1 報みられる⁵³⁾。これらすべてにおいて、切り替え後の貧血コントロールは良好で、上限値を Hb 値 12~13 g/dL 未満としても安全面においても問題がないことが報告されている (表 5)。ただし、高血圧には十分注意し管理が必要とされている。

保存期 CKD 患者を対象として行われた 2006 年の CHOIR 試験、CREAT 試験、2009 年の TREAT 試験以降、海

外でも目標 Hb 値を 13 g/dL 以上に設定している試験がなく、また、PD 単独での RCT 論文がほとんどないことも含め考えると 13 g/dL 以上にあげる根拠は乏しい。また観察研究においても PD において Hb 値を 13 g/dL 以上に設定している論文はない。PD 患者は保存期患者に準ずるといった点も考慮し、保存期同様に従来どおり目標 Hb 値は 11 g/dL 以上、13 g/dL 未満とし、Hb 値 13 g/dL を超える場合は減量・休薬を考慮するのが妥当と考えられる。

治療開始基準は、目標 Hb 値の下限とし、2008 年版ガイドライン『複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満になった時点とする』を踏襲する。

今後、PD 患者における生命予後、心血管系合併症をターゲットとした目標 Hb 値設定のための RCT が望まれる。

文献 (HD)

- 1) 日本透析医学会. 2004 年版「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 2004; 37: 1737-63.
- 2) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 2008; 41: 661-716.
- 3) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). 透析会誌 2003; 36: 1265-72.
- 4) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3643-53.
- 5) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c91-c100.
- 6) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al.: JET Study Group: Low Hemoglobin Levels and Hypo-Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agent Associated With Poor Survival in Incident Japanese Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 404-13.
- 7) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2180-9.
- 8) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1669-75.
- 9) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 726-33.
- 10) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2418-25.
- 11) Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1104-12.
- 12) Coyne DW. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney Int* 2012; 82: 235-41.
- 13) 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* 2007; 11: 220-6.
- 14) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 72-7.
- 15) Suzuki M, Bessho M. C.E.R.A. administered intravenously (IV) at extended administration intervals successfully maintains target hemoglobin (Hb) levels in Japanese patients with CKD on dialysis previously treated with recombinant human erythropoietin (EPO). *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; (Suppl 2): ii 151 (abstract SP367).
- 16) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2012 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 2012.
- 17) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. 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* 1998; 339: 584-90.
- 18) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
- 19) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279-335.
- 20) Locatelli F, Barany P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
- 21) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved sur-

- vival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
- 22) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol* 2015; 28: 217-25.
 - 23) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
 - 24) Maekawa K, Shoji T, Emoto M, et al. Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2329-36.
 - 25) Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4002-9.
 - 26) Bradbury BD, Wang O, Critchlow CW, et al. Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 62-70.
- (保存期 CKD+PD)
- 27) Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-54.
 - 28) Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 519-34.
 - 29) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 529-40.
 - 30) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
 - 31) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
 - 32) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
 - 33) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
 - 34) 鈴木正司, 斎藤明, 下条文武, 他. 血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. *透析会誌* 2008; 41: 251-4.
 - 35) 南学正臣, 今井圓裕, 椿原美治, 山谷純, 秋澤忠男. 保存期慢性腎臓病患者におけるダルベポエチンアルファの長期使用実態調査の中間解析結果. *腎と透析* 2014; 76: 743-52.
 - 36) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011; 34: 1106-10.
 - 37) 平方秀樹, 新田孝作, 友雅司, 他. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44: 341-424.
 - 38) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
 - 39) Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Anemia Correction in Diabetes Study Investigators: Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 194-207.
 - 40) 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* 2004; 66: 753-60.
 - 41) Rossert J, Levin A, Roger SD, et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 738-50.
 - 42) Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A, et al.; TREAT Investigators: Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 845-55.
 - 43) Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1104-12.
 - 44) Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, et al.; KRN321 STUDY Group: Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 431-40.

- 45) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al.: ERA-EDTA ERBP Advisory Board: Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
- 46) Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int* 2008; (Suppl.): S52-5.
- 47) Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. Hemoglobin predicts Long-term survival in dialysis patients: A 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney Int* 2003; 64(Suppl. 87): S6-S11.
- 48) Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65: 1864-9.
- 49) Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1973-81.
- 50) Hiramatsu M, Kubota M, Iwasaki M, Akizawa T, Koshikawa S; KRN321 A09 Study Group. Darbepoetin alfa (KRN321) administered intravenously once monthly maintains hemoglobin levels in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 19-27.
- 51) Kubota M, Hiramatsu M, Yamakawa M, et al.; KRN321 SCA10 Study Group: Darbepoetin alfa (KRN321) is safe and effective when administered subcutaneously once every 2 or 4 weeks to patients on peritoneal dialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 884-92.
- 52) 平松信, 堀田修, 政金生人, 他. 腹膜透析試行中の腎性貧血患者に対する持続的赤血球造血刺激製剤 C.E.R.A. の皮下投与または静脈投与による貧血改善維持効果の検討. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2011; 39: 569-79.
- 53) González MT, Ramos R, Vera M, et al. Monthly CERA treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical practice of peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2013; 35: 314-9.

第3章 ESA投与法—投与経路，投与量—

- 1) HD患者の場合，ESAの投与経路は，透析回路を通しての静脈内投与を行う。
- 2) ESAの投与量や投与回数は，ESAの種類，投与開始時のHb値，貧血改善目標値，予測される，あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。
- 3) 保存期CKD患者およびPD患者のESA投与経路は，ともに皮下注が望ましい。なお，PD患者のHD併用療法の際には，HDに準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

【解説】

- 1) HD患者の場合，ESAの投与経路は，透析回路を通しての静脈内投与を行う。
- 2) 投与量や投与回数は，ESAの種類，投与開始時のHb値，貧血改善目標値，予測される，あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。

欧米では，静注と皮下注を比較した多くの臨床研究をもとに，rHuEPOの貧血改善やその維持効果，さらには医療経済の観点からも皮下注のほうが有利であることが指摘され¹⁻¹⁴⁾，従来の腎性貧血治療に関する欧米のガイドライン^{15,16)}では，HD患者においても皮下注が推奨された。しかし赤芽球癆（PRCA）の発症を契機として，その後の欧米のガイドラインでは，HD患者については静注が好ましいとの見解になっており^{17,18)}，わが国の2008年版ガイドラインでも静注が推奨された¹⁹⁾。一方，2012年に発表されたKDIGOガイドラインでは，HD患者には静注もしくは皮下注が推奨されている²⁰⁾。

しかしながら，DAやCERAの登場により，皮下注の有用性が少なくなった現在，HD患者では静注で投与するのが妥当である。DAは，静注時の血中半減期がrHuEPOの3倍程度に延長しており，rHuEPOと比較して，静注時も血中濃度が持続的に保たれることが報告されている²¹⁾が，静注と皮下注では効果に差がないとする報告²²⁻²⁴⁾や，静注のほうが効果が高いという報告²⁵⁾もある。CERAは，静注時および皮下投与時の血中半減期がrHuEPOの7倍程度ときわめて長く，半減期は4~6日と，ほかのESAと比べ最も長く，静注と皮下注の半減期はほとんど同じである。

ESAの投与量について，rHuEPOについては2008年版ガイドラインを参考に投与する。1回1,500単位，週3回投与から開始し，貧血改善効果が得られない場合は，1回3,000単位まで増量投与することができる。DAについては添付文書上，rHuEPO未使用の場合，HD患者では週1回20 μ g，rHuEPOから切り替えて使用する場合，それまでのrHuEPOの投与量に応じて週1回15~60 μ gで投与を開始することが推奨されている。2週に1回の投与でもHb値を維持できることが報告されており^{26,27)}，維持用量として，2週に1回30~120 μ gで投与することも可能である。いずれの場合も貧血症状の程度，年齢などにより適宜増減する必要があり，最高投与量は1回180 μ gである。

なお，2014年12月に骨髓異形成症候群（MDS）に対してDAの使用が承認された。承認用量は1回240 μ g週1回であり，腎性貧血での投与量を大きく上回る。MDS合併患者はESA低反応であることが予想され，増量による効果が期待されるが，透析患者における高用量DAの安全性は確立されていないため，血液内科医と連携して治療計画を立てる必要がある。

CERAについては，添付文書上，HD患者ではrHuEPO未使用の場合，初回用量として1回50 μ gを2週に1回静脈内投与する。rHuEPOから切り替えて使用する場合，100 μ gまたは150 μ gを4週に1回静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら，維持用量として4週に1回25~250 μ gを投与する，と記載されている。CERAは半減期が長いので，2~4週に1回の投与で良好にHb値を維持することが報告されている²⁸⁻³³⁾。しかしながら，HD患者におけるrHuEPOからCERAへの切り替えについてRCTで検討したMAXIMA研究²⁹⁾やPROTOS研究³⁰⁾において，CERA切り替え後も4週に1回，2週に1回投与，ともにrHuEPOと同程度に安定したHb値を維持できたも

の維持投与量に差が生じ、4週に1回投与のほうが多かったことが報告されている。わが国においても、HD患者51例を対象に、2週に1回で10週間投与後に4週に1回で16週間投与した下村らの検討³⁴⁾で、2週に1回から4週に1回に変更後、週あたりのCERA投与量が1.4倍増加したことが報告されている。その理由として、国内の臨床治験からCERAの血中濃度が安定するまでは6週間かかること³⁵⁾、また、rHuEPOからの4週に1回で切り替えた場合、切り替え後のCERA投与量が安定するまでに12週間程度かかること³⁶⁾が報告されており、一因と考えられる。また、rHuEPOからCERAへの切り替えについて2週に1回投与と4週に1回投与の有用性をRCTで比較検討したToidaら³⁷⁾の報告で、4週に1回投与ではHb値の低下が認められたのに対し、2週に1回投与ではHb値は低下せず安定して推移したことが示され、2週に1回投与の有用性が報告された。CERA投与後のヘプシジンの血中動態に関しても、投与1週後に低下したヘプシジンが2週間後には上昇したことが報告され、鉄利用の面でも2週に1回投与の有用性が示唆されている³⁸⁾。以上より、CERAを投与する際には、4週に1回よりも2週に1回の投与が有効である可能性がある。いずれの場合も貧血症の程度、年齢などにより適宜増減する必要があり、最高投与量は1回250 μ gである。

【解 説】

3) 保存期CKD患者およびPD患者のESA投与経路は、ともに皮下注が望ましい。なお、PD患者のHD併用療法の際には、HDに準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

2008年版のガイドラインにおいては、皮下注を推奨していたが、DA製剤が当時は静注のみしか認可されていなかった関係上、静注とされていた。今回は、すべての製剤において皮下注が望ましいとした。国際的にみてもKDIGO 2012 Anemia Guideline, Canadian Society of Nephrology Anemia Guideline 2008などにおいて保存期患者、PD患者において皮下注を推奨している。

DAの旧製剤は当初、剤型により液量が多く皮下投与時の疼痛の問題があったが、それも現在では改善されている³⁹⁾。

DAでは、皮下注のほうが、半減期が長い傾向であることが示されている^{40,41)}。また、将来の血液透析のためのバスキュラーアクセスのための血管温存という点からも皮下注が望ましい。ただし、HD併用となった際には、HDに準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

文献

- 1) Bommer J, Barth HP, Zeier M, et al. Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 136-43.
- 2) Zappacosta AR. Weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med* 1991; 91: 229-32.
- 3) Tomson CRV, Feehally J, Walls J. Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 129-32.
- 4) Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992; 12: 303-10.
- 5) Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK. Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 1994; 41: 297-302.
- 6) Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM, et al. Intravenous versus subcutaneous dosing of Epoetin Alfa in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 331-40.
- 7) Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-7.
- 8) Virot JS, Janin G, Guillaumie J, et al. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 400-8.
- 9) Parker KP, Mitch WE, Stivelman JC, Macon EJ, Bailey JL, Sands JM. Safety and efficacy of low-dose subcutaneous erythropoietin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 288-93.
- 10) De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in

- haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-5.
- 11) Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
 - 12) Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
 - 13) Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, et al. Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 2002; 112: 169-75.
 - 14) Leikis MJ, Kent AB, Becker GJ, McMahon LP. Haemoglobin response to subcutaneous versus intravenous epoetin alfa administration in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 153-60.
 - 15) Guideline 9. Route of administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl. 5): S19-S20.
 - 16) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1): S207-S11.
 - 17) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): ii1-ii47.
 - 18) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl. 3): S9-S145.
 - 19) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.
 - 20) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: 279-335.
 - 21) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
 - 22) Kim CD, Park SH, Kim DJ, et al. Randomized trial to compare the dosage of darbepoetin alfa by administration route in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 482-7.
 - 23) Bommer J, Asmus G, Wenning M, Bommer G. A comparison of haemoglobin levels and doses in haemodialysis patients treated with subcutaneous or intravenous darbepoetin alfa: a German prospective, randomized, multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4002-8.
 - 24) Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gentgall MG, Disney AP. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 129-35.
 - 25) Aarup M, Bryndum J, Dieperink H, Joffe P. Clinical implications of converting stable haemodialysis patients from subcutaneous to intravenous administration of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1312-6.
 - 26) Nagaya H, Inaguma D, Kitagawa A, et al. Intravenously administered darbepoetin alfa once a week could maintain hemoglobin level more efficiently than once every 2 weeks in patients on hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 158-63.
 - 27) Mann J, Kessler M, Villa G, et al. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. *Clin Nephrol* 2007; 67: 140-8.
 - 28) Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 989-1000.
 - 29) Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al.; MAXIMA study investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415-21.
 - 30) Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al.; PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 637-46.
 - 31) Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, et al.; RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am J Nephrol* 2008; 28: 280-9.
 - 32) Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al.; STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3654-61.
 - 33) Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al.; PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.

- 34) 下村浩祐, 望月隆弘, 渡邊喜彦, 他. 血液透析患者におけるエポエチンベータペゴルの投与間隔による用量別貧血改善効果の検討. 腎と透析 2013; 75: 447-51.
- 35) 衣笠えり子, 弓田滋, 佐藤隆, 他. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした C.E.R.A.(Continuous Erythropoietin Receptor Activator) の用量反応試験 二重盲検並行群間比較試験. 薬理と治療 2011; 39(Suppl.): S9-S19.
- 36) 水口隆, 櫻井祐成, 石田直人, 他. 血液透析患者における rHuEPO 製剤を対照とした C.E.R.A. の無作為化二重盲検比較試験. 臨牀透析 2011; 27: 723-36.
- 37) Toida T, Sato Y, Shibata N, Kitamura K, Fujimoto S. A randomized control study on the procedure for switching epoetin beta (EPO) to epoetin beta pegol (CERA) in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients. Blood Purif 2014; 38: 174-9.
- 38) Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, Fujikawa T, Umemura S. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. Ther Apher Dial 2014; 18: 421-6.
- 39) 赤澤貴洋, 鈴木克彦, 鈴木康史. Darbepoetin- α 液量変更に伴う疼痛比較について～保存期慢性腎臓病患者における検討～. Med Drug J 2013; 49: 157-63.
- 40) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006; 368: 947-53.
- 41) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2392-5.

第 4 章 鉄の評価と補充療法

CQ2：鉄の評価はどのような方法が推奨されるか？

ステートメント 2

- 1) 貧血を合併する CKD 患者は鉄欠乏・鉄過剰となることがあるため定期的な鉄評価を行う（鉄投与中は月 1 回，非投与時には 3 か月に 1 回程度）。（not graded）
- 2) 鉄評価には血清フェリチン値，TSAT を用いることを推奨する。（1C）

CQ3：鉄剤の投与・中止基準は何か？

ステートメント 3-1

- 1) ESA 製剤も鉄剤も投与されておらず目標 Hb 値が維持できない患者において，血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合，ESA 投与に先行した鉄補充療法を提案する。（2D）
- 2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつ TSAT が 20%未満の場合，鉄補充療法を推奨する。（1B）

ステートメント 3-2*

- 3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において，以下の両者を満たす場合には鉄補充療法を提案する。（2C）
 - ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20%未満の場合
- 4) 血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。（2D）

*このステートメントは，作成ワーキンググループ会議にて全会一致ではなく 2/3 以上の合意をもって採択された唯一の記載である。したがって，この内容に関してはまだ議論が多く残されていると考えている。（SCOPE p.93～94 参照）。

CQ4：鉄剤の投与はどのような方法が推奨されるか？

ステートメント 4

- 1) 保存期 CKD・HD・PD 患者のいずれも経口もしくは静注にて投与する。（2D）
- 2) 経口鉄剤は貯蔵鉄量を確認しながら 100(105)～200(210) mg/日を投与する。（not graded）
- 3) 静注鉄剤は，保存期 CKD・PD 患者には通院時に 40～80 mg をゆっくり投与する。HD 患者には 40 mg を週 1 回，透析終了時にゆっくり投与する。（2D）
- 4) 静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら 13 回投与を区切りとし，血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上にならないよう投与する。（2D）
- 5) 鉄剤再開の際には鉄評価と出血・血液疾患の有無を確認したうえで慎重に行う。（not graded）

【解説】

ステートメント 2

1) 貧血を合併する CKD 患者は鉄欠乏・鉄過剰となることがあるため定期的な鉄評価を行う（鉄投与中は月 1 回、非投与時には 3 か月に 1 回程度）。（not graded）

絶対的鉄欠乏ないし機能的鉄欠乏の状態では鉄が十分に造血に利用されず貧血が進行する。貧血を呈する CKD 患者の中には絶対的鉄欠乏が認められることがあるし、体内には十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず慢性炎症のために骨髄での利用障害がある機能的鉄欠乏と考えられる患者もいる。さらに ESA を投与されている患者では、造血に鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることもある。

貧血を伴い ESA・鉄剤の投与を受けていない保存期 CKD 患者の骨髄では 48%の患者が鉄欠乏状態、18%の患者が鉄過剰状態にあると報告されている¹⁾。また、CCr が 60 mL/min 未満の患者では約 6~7 割が血清フェリチン値 100 ng/mL 未満・TSAT 20%未満にあり、腎機能障害の進行に伴い鉄欠乏の患者数が増加する可能性も指摘されている²⁾。HD 患者は、回路やダイアライザへの残血や採血検査などの失血によって鉄を喪失する^{3,4)}。ESA の効果を充分発揮させるためには、Hb 合成に必要な量と喪失分を補充する量の鉄供給を維持することが必須である。

保存期 CKD・HD・PD 患者のいずれも ESA・鉄剤の使用の有無にかかわらず、鉄欠乏症の早期発見のため、定期的（鉄投与中は月 1 回、非投与時には 3 か月に一回）に血清フェリチン値等で貯蔵鉄量の評価を推奨する（not graded）。なお、血清フェリチン値は、鉄を静脈内投与した後は一時的に高値を示すので、最終投与から 1 週間の間隔をあけて測定する必要がある⁵⁾。なお、CKD 患者に投与された鉄は鉄過剰症の原因となる可能性もあるため貧血が改善、もしくは貯蔵鉄量が十分と判断された時点で、鉄剤投与は中止とする。

一定量以上の鉄補給をしても血清フェリチン値・TSAT が上昇せず貧血の改善が得られない場合には、失血や骨髄の疾患などを疑い消化管出血や透析関連による失血源などの検索を行う、あるいは血液内科専門医への受診を勧める必要がある。

ステートメント 2

2) 鉄評価には血清フェリチン値、TSAT を用いることを推奨する。（1C）

鉄欠乏や鉄過剰を診断する検査法は確立していない。肝生検や骨髄生検での鉄含有量の評価は侵襲的であり、日常の検査目的で行うことは困難である。鉄を評価する指標として、血清フェリチン値、TSAT、hemoglobin content of reticulocyte (CHr)^{6~10)}や percentage of hypochromic erythrocyte (% Hypo), erythrocyte zinc proporphyrin (ZPP)^{6,11,12)}, soluble transferrin receptor (sTfR)^{13,14)}, hepcidin¹⁵⁾などが検討されてきたが、CKD 患者の鉄評価に対する有用性は確立していない。そのため本ガイドラインでは、鉄欠乏や鉄過剰を診断するうえで限界はあるものの腎性貧血に関する国内外のガイドラインで用いられてきた血清フェリチン値と TSAT を用いることを推奨する。

鉄欠乏の判定には血清フェリチン値が有用であり、血清フェリチン値が低値であれば鉄欠乏性貧血と診断できる。一方、血清フェリチン値は炎症性疾患、感染症、肝疾患、悪性腫瘍などさまざまな疾患で変動を示すため、血清フェリチン値が正常値や高値であっても鉄の偏在化により造血への利用障害を伴うこともある¹⁶⁾。なお、フェリチン測定法は標準化されておらず、測定方法によって基準値が異なることが指摘されている。そのため、本ガイドラインで示す基準値も絶対的なものとしてとらえるのではなく、各施設の基準値ならびに個人個人の血清フェリチン値の推移をとらえたうえで判断すべきものである¹⁷⁾。TSAT は、①分子 (Fe)、分母 (TIBC) とともに鉄以外（炎症や栄養状態など）の影響を受けやすい^{18,19)}、②低値を示す患者ほど、鉄欠乏以外（炎症・栄養状態）の影響を受け診断精度が低下する、③日内変動が大きい^{20~23)}などの問題点がある。そのため TSAT 値は必ずしも絶対的鉄欠乏の診断指標ではなく、ESA 低反応性のひとつの指標として重要と考える。

【解説】

ステートメント 3-1

3) ESA 製剤も鉄剤も投与されておらず目標 Hb 値が維持できない患者において、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合、ESA 投与に先行した鉄補充療法を提案する (2D)。

血清フェリチン値が高値の患者でも、鉄剤投与により貧血の改善が期待できるとの報告がある²⁴⁾。しかし投与された鉄剤のすべてが有効な造血に使用されるわけではなく、さまざまな組織に沈着し鉄過剰症に陥る可能性もある^{25~28)}。過剰な鉄剤投与は、臓器への鉄沈着の原因となることのみならず、心・血管系合併症^{29~31)}、感染症^{32,33)}などの合併症をまねくことも懸念される。

CKD 患者における絶対的鉄欠乏の基準値は確立していない。英国の消化器学会貧血ガイドラインは絶対的鉄欠乏の基準値として炎症がなければ 12~15 ng/mL とすること、ただし炎症があれば 50 ng/mL 以上であっても絶対的鉄欠乏の状態がありうることを指摘している³⁴⁾。

一方、炎症に伴う高フェリチン血症を除外する必要があるが、CKD 患者において鉄剤投与により血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の貯蔵鉄量をリスクとする報告もある。わが国の 1,086 名の HD 患者を対象に 2 年間観察した研究は、常に血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の患者は脳・心血管系合併症、感染症のリスクが上昇するとの報告³⁵⁾もある。CKD 患者に対する鉄剤補充の長期的安全性が明らかではない現時点では、鉄補充開始にあたっては慎重に適応を検討する。ESA 投与を開始する前に鉄剤補充療法を先行させるのは絶対的鉄欠乏状態に限ることとし、その基準値として 50 ng/mL 未満とすることを提案する。

ステートメント 3-1

2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつ TSAT が 20% 未満の場合、鉄補充療法を推奨する。(1B)

ESA 投与下にある患者は、ESA による鉄消費や ESA 低反応性の点から、鉄剤投与によって貧血が改善することが知られている。しかし鉄剤投与の基準に関する研究は少なく、海外の研究も ESA 低反応性に関する検討が中心で、長期的安全性に関しては十分に検討されていない。

海外のガイドラインが推奨する鉄補充の基準は、わが国の診療実態と大きく異なっている。2012 年度版の KDIGO ガイドライン³⁶⁾では、明確な鉄投与基準は設けられておらず、ESA、鉄剤ともに未使用もしくは ESA 使用中で鉄剤未使用の患者では、TSAT 30% 以下、血清フェリチン 500 ng/mL 以下で貧血の改善や ESA 使用量減量を望む場合に鉄剤投与を推奨している。しかし、わが国の CKD 患者を対象にこの基準で静注鉄剤投与を行うと鉄過剰症に陥る可能性が懸念される。

本学会の 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」³⁷⁾は、鉄過剰の危険性を最小限にするために、鉄補充療法の開始基準として TSAT 20% 以下、および血清フェリチン値 100 ng/mL 以下を提示した。わが国ではこの指針に準拠した鉄補充療法が広く実践されており、複数の観察研究において血清フェリチン値 100 ng/mL 以下の患者群で予後が良好であることが報告され、この基準の妥当性が示唆されている^{35,38)}。よって、本ガイドラインにおいても、鉄補充療法の開始基準としてこの基準を推奨する。

ステートメント 3-2*

3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において、以下の両者を満たす場合には鉄補充療法を提案する。(2C)

- ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
- ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合

一方、前述の基準では鉄欠乏状態にあっても炎症などの影響で血清フェリチン値が 100 ng/mL を超えた患者では鉄補充の対象外となる。日本透析医学会統計調査データを用い、142,339 名の患者を対象とした研究では、ESA 投与中の透析患者における ESA 低反応性と TSAT に関する層別解析がなされ、TSAT の低下に伴い ESA 低反応性

が上昇することが示されている³⁹⁾。具体的には、血清フェリチン値の高低（100 ng/mL 以上または未満）にかかわらず、TSAT 20%未満でヘモグロビンが低下し、ESA 低反応性指数（ESAI）は TSAT が 30~40%になるまで高値を示しており、軽度の高フェリチン値（100 ng/mL 以上）でも、TSAT が 20%未満の患者においては、鉄剤投与により貧血の改善や ESA 投与量の低減の可能性が示唆される。そこで、わが国の透析患者の 36%は血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満、58%は血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満である現状を踏まえ、ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者では、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20%未満のいずれかに該当し、鉄利用率を低下させる病態が認められない場合には、鉄補充療法を提案することとした。

鉄利用率を低下させる病態が認められない場合という条件を付記したのは、TSAT 20%未満で血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の患者では、炎症や悪性腫瘍などの病態の存在により体内鉄量とは不相応に血清フェリチン値が上昇している患者を含むことが予想されるためである。このような病態が存在している場合には、鉄利用率が低下しているため不適切な鉄補充により鉄過剰を招く危険性がある。鉄補充療法を開始する前に十分に病態を検証し、その適否について慎重に判断する必要がある。

ステートメント 3-2*

4) 血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。(2D)

鉄は過剰に存在すると毒性を呈するため、生体内で厳重に制御されている。CKD 患者は静注鉄剤の投与や輸血を受ける頻度が高く、一旦経静脈的に投与された鉄は排泄経路がないため鉄過剰症となる危険がある。鉄過剰症が感染リスクや、心血管イベントを増加させる可能性は指摘されているが、鉄過剰症の診断基準となる血清フェリチン値は確立していない。さらに CKD 患者の生命予後や QOL に与える影響については不明であり、今後の研究を待つところが多い。

保存期 CKD 患者を対象とした鉄過剰症と予後やイベントとの関連に関する研究は少ない。保存期 CKD 患者を対象とした検討では高い TSAT 値が GFR 低下と関連を呈し、進行した CKD 患者では血清フェリチンが 250 ng/mL 以上になると死亡率が上昇する傾向が報告されている⁴⁰⁾。

HD 患者では過剰な静注鉄剤投与は心血管リスクを上昇させる可能性が報告されている。Kuo ら³¹⁾は、非投与群と 6 か月間の鉄剤投与量による 40~800 mg (Group I), 840~1,600 mg (Group II), 1,640~2,400 mg (Group III) の合計 4 群に分け、非投与群を Reference として Group I では有意な変化を認めなかったのに対し、Group II, III でハザード比が高いことを報告している。さらに Brookhart ら³³⁾は、30 日間以内に 600 mg 以上の多量静注鉄剤投与が通常投与群より感染症入院リスクを上昇させていることを明らかにしている。

また、HD 患者では Superconducting quantum interference device (SQUID) 法²⁵⁾や MRI^{26~28)}にて、HD 患者の肝臓鉄含有量と血清フェリチン値、鉄剤使用量との関連が報告されている。SQUID 法²⁵⁾では、血清フェリチン値が 340 ng/mL 以上の患者で肝臓での鉄沈着が報告されており、MRI では静注鉄剤投与を受けている 84%の患者の肝臓に鉄が沈着し、重篤な鉄沈着があった患者群の血清フェリチン値のカットオフ値は 290 ng/mL であったと報告している²⁸⁾。

鉄剤投与は、グラム陽性菌、陰性菌に対する貪食機能を低下させ、多核白血球のアポトーシスを誘導したり⁴¹⁾、鉄が細菌への増殖に利用されるため⁴²⁾、鉄剤投与が細菌の増殖に関連している可能性が指摘されている⁴³⁾。血清フェリチン高値と感染症発症との関連を否定する報告もあるが⁴⁴⁾、血清フェリチン値が 331 ng/mL や 500 ng/mL を超える HD 患者では感染症リスクや敗血症、バスキュラーアクセス感染症の発症率が有意に上昇することが報告されている^{45~47)}。静注鉄剤の安全性と有効性を検討したシステマティックレビューでは、静注鉄剤投与は貧血改善効果や輸血回避効果があるものの、感染症へのリスクを有意に増加させていることを報告している³²⁾。

日本透析医学会の統計調査報告（2012 年）において ESA 低反応性と血清フェリチン値に関する層別解析もなされており、ESAI は血清フェリチン 300 ng/mL 以上で上昇傾向にあることが示されていることから、血清フェリチン値 300 ng/mL 以上の患者に鉄剤を投与しても ESA 低反応性の改善は期待できない可能性がある。予後を予測するフェリチンの上限値を明確にはできないものの、CKD 患者に対する鉄剤投与の長期安全性が明らかではない現在、鉄過剰症の危険を最小限に止めるため、血清フェリチン値を高値に維持する鉄補充は避けることが安全である。わが国の透析患者の血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上を示す患者は約 10%にすぎないことをも勘案し、血清

フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しないとした。

【解説】

ステートメント 4

- 1) 保存期 CKD, HD, PD 患者のいずれも経口もしくは静注にて投与する。(2D)
- 2) 経口鉄剤は貯蔵鉄量を確認しながら 100(105) ~200(210) mg/日を投与する。(not graded)
- 3) 静注鉄剤は、保存期 CKD・PD 患者には通院時に 40~80 mg をゆっくり投与する。HD 患者には 40 mg を週 1 回、透析終了時にゆっくり投与する。(2D)
- 4) 静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら 13 回投与を区切りとし、血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上にならないよう投与する。(2D)
- 5) 鉄剤再開の際には鉄評価と出血・血液疾患の有無を確認したうえで慎重に行う (not graded)。

わが国で承認されている鉄剤には、経口鉄剤と静注鉄剤がある。経口鉄剤はクエン酸第一鉄ナトリウム、フマル酸第一鉄、硫酸鉄水和物の使用が可能である。一部の経口リン吸着薬には鉄が含有されており、同薬剤を投与することで血清フェリチン値が上昇することが報告されている。よってこれらの漫然とした投与により鉄過剰状態にならないような配慮が必要である。

経口鉄剤投与は吸収低下、他剤の飲み合わせの不良、嘔気・嘔吐等消化器症状の問題がある⁴⁸⁾。また、経口鉄剤による大腸癌のリスクを示した報告もある⁴⁹⁾。経静脈的投与は、服薬遵守度や消化器症状の点では優れているものの、一旦経静脈的に投与された鉄には排泄経路がないため、漫然と投与を継続すると鉄過剰症に陥る可能性がある。頻度は少ないものの静脈鉄剤はショック症状の報告もある。さらに鉄剤投与に関連した systematic review では静注投与は経口鉄剤より感染症のリスクが上昇するとの報告がある³²⁾。これまでの静注投与と経口投与の効果を比較した研究は、ESA 使用量や貧血改善効果を比較したものであり、長期的な安全性や、長期的な生命予後、QOL 改善に関しては不明である。経口鉄剤と静注鉄剤の選択に関しては、個々の患者の状況、鉄補充が必要な程度などを総合的に判断して決定することが必要である。

① 保存期 CKD 患者と PD 患者における鉄剤の投与経路

96 名の保存期 CKD 患者を対象に行われた RCT では、経口鉄剤投与は血清フェリチン値の上昇を伴わず Hb 値の有意な上昇が得られ、貧血改善効果には、経口群と静注群に有意な差はなかった⁵⁰⁾。保存期 CKD 患者への鉄剤投与方法を検討した systematic review⁵¹⁾では、7 つの RCT の中で 2 つの研究が貧血改善効果において経口・静注群に差がなく、残りのすべての報告でも経口鉄剤が有意な貧血改善効果を報告している。保存期 CKD 患者は HD 患者と異なり投与経路の確保が困難であり、将来のバスキュラーアクセス作成部位保護の点からも、鉄補充療法は、経口投与を考慮し、消化器症状等で服用が困難な場合や経口鉄剤で十分な貧血改善が得られないときに静注鉄剤投与の対象とする。また、PD 患者における鉄剤の投与経路は、基本的に保存期 CKD 患者に準じる。

② HD 患者における鉄剤の投与経路

HD 患者では容易に投与経路が得られることや、消化管からの鉄吸収が阻害されていると考えられていたことから、静注鉄剤が選択されることが多い。ただし、静注鉄剤を第一選択にする必要はなく、経口鉄剤投与も可能であり個々の患者の状態に応じ選択する。

HD 患者や PD 患者を対象としたいくつかの研究は、静注投与が経口投与より貧血改善効果が高いこと、ESA 使用量の低減効果に優れていることを示している^{24,42,52-56)}。しかしこれらの研究は経口投与の有用性を否定するものではない。いずれの報告も経口投与でも有意な貧血改善を認め、特に貯蔵鉄量が少ない患者で有意な改善が認められる。さらに HD 患者では、経口群と静注群を比較し、目標 Hb 値 (11~12 g/dL) 達成率に有意差はなかったとの報告⁵⁷⁾や、経口鉄剤を服用している HD 患者の 73% 以上が Hb 値 11 g/dL 以上、93% 以上が Hb 値 10 g/dL 以上に維持されており、HD 患者でも経口鉄剤投与が有効であるとの報告もある⁵⁸⁾。

ヘプシジンは鉄の再利用および消化管からの鉄吸収量を調節する因子として重要な役割を果たしている⁵⁹⁾。鉄過剰状態では肝臓でのヘプシジンの発現が亢進し、十二指腸上皮で鉄の取り込み蛋白である DMT1 を分解し⁶⁰⁾、腸管からの鉄の吸収を阻害する。鉄欠乏状態では、肝臓でのヘプシジンの発現が低下し、腸管からの鉄の吸収は亢進する。CKD 患者ではヘプシジンが高値を呈すると考えられてきたが、すべての HD 患者で血清ヘプシジン値が高値を

呈するわけではなく⁶¹⁾、肝臓での貯蔵鉄量が少ないHD患者では、ヘプシジン値が低値で消化管からの吸収が阻害されていない可能性がある、さらに長時間作用型ESAによりヘプシジンが抑制される可能性も指摘されている⁶²⁾。

鉄過剰症を回避するためには、経口鉄剤の服用が可能であればHD患者においても、保存期CKD患者およびPD患者と同様に経口鉄剤投与は有用な選択肢である。

③ 具体的な鉄剤投与方法について

前述した鉄補充療法の開始基準を満たし、鉄剤投与の禁忌(下記)がない場合、経口鉄剤は1日鉄で100(105^{*})～200(210^{*})mgを投与する(^{*}:硫酸鉄水和物の鉄含量)。鉄欠乏状態が改善しない場合や鉄過剰がなくHb値の改善が認められない場合には静注鉄剤への変更を推奨する。

経口鉄剤でも漫然と投与すると鉄過剰に陥る可能性があるため、目標Hb値が維持できた時点で減量もしくは休薬を考慮する。

静注鉄剤として含糖酸化鉄(1A, 2mL, 鉄40mg)を保存期CKD, PD患者には通院時に40～80mgを、HD患者には40mgを週1回もしくは2週に1回、透析終了時にゆっくりと透析回路返血側から投与する。静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら13回を1クールとし、血清フェリチン値が50ng/mL以上で、かつ目標Hb値が維持できた時点とし、血清フェリチン値が300ng/mL以上にならないよう投与する。2008年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」³⁶⁾では、総不足Hb鉄量と喪失鉄量から算出した鉄剤最大投与量を13回と設定し、この時点での鉄剤投与の見直しを推奨している。十分なエビデンスは乏しいものの、安全性もしくは漫然とした投与予防の観点から、13回投与を区切りとして鉄剤投与を見直す。

静注鉄剤を短期間に多量に投与するとHb値上昇率、ESA使用量低下率ともに高い等の利点がある。一方で急速、多量に投与された鉄剤はそのすべてが有効な造血に利用されず、網内系組織をはじめとしたさまざまな臓器に沈着する可能性がある。

低用量静注鉄剤投与の利点として、鉄過剰の予防、安定した貯蔵鉄量の維持、投与された鉄の有効な造血利用⁶³⁾、Hb値のvariabilityの抑制など⁶⁴⁾がある。6か月間50mg/weekの静注鉄剤をHD患者に投与し安定したHb値の維持とESA使用量の低下も報告されている⁶⁵⁾。しかしたとえ投与量が少量(31.25mg/week)であっても12か月投与すると血清フェリチン値は380ng/mLまで上昇したとの報告もあり⁶⁶⁾、鉄過剰の危険は常に念頭におくべきである。静注鉄剤の短期間多量投与と低用量投与間で貧血改善効果やイベント、予後を比較した臨床研究は少ないが、58,058名の維持透析患者を対象にした観察研究では、月当たりの静注鉄剤投与量が400mgを超えると総死亡やCV死亡へのリスクは上昇するが399mg/monthまでは投与量依存性にそれらのリスクを低下させていたとも報告している⁶⁷⁾。この結果は適切な鉄剤投与が死亡へのイベントを低下させる可能性を示唆しているが、近年200mg/month未満とそれ以上の鉄剤投与で感染症関連の入院や死亡へのリスクを776,203名のHD患者で比較した検討では200mg/month以上の静注鉄剤投与を受けた患者群はそのリスクが上昇すると報告している³³⁾。さらにわが国の1,086名のHD患者を対象とした2年間の観察研究は静注鉄剤投与が週50mg以上の患者群は、鉄剤が投与されていない患者群より有意に心・脳血管系合併症や感染症のリスクが上昇することを報告している³⁵⁾。これらを加味すると、静注鉄剤の投与量としては、週1回50mg以下でかつ月200mgを超えない量が安全性上望ましいと考えられる。

よって鉄過剰症の危険を最小限にするために、静注鉄剤を使用する際には貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら週一回、13回の投与を1クールとし、血清フェリチン値が300ng/mL以上にならないように投与する。

頻度は明らかになっていないが、静注鉄剤投与の際にショック様症状(脈拍異常、血圧低下、呼吸困難など)を呈することが報告されている。静注鉄剤を投与する際に医師は添付文書に記載されている警告と注意事項を熟知し、ショック様症状出現を想定し、対応可能な体制を整えてから投与すべきである。投与中もしくは投与後にも観察を十分に行い、ショック様症状および不快感・胸内苦悶感・悪心・嘔吐などがあらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行う必要がある。

鉄剤投与中ならびに投与後も定期的な鉄評価を行う。保存期CKD患者ならびに残存腎機能があるPD患者では腎機能の推移も評価する。

④ 鉄剤の禁忌・慎重投与・投与時の注意点

鉄剤投与の適応があると判断されても、投与禁忌および慎重に投与されるべき病態があるため、仮に鉄欠乏であっても適応を十分に検討する。

[1] 以下の場合には、投与を中止する。

- (1) 鉄剤によるアナフィラキシーの既往など、鉄剤や鉄添加物に対する過敏症。
- (2) 鉄過剰症を疑わせる既往歴や症状、大量輸血歴、ヘモジデロシス、鉄骨症など。
- (3) 重篤な肝障害。

[2] 以下の場合には鉄剤投与の治療上の有益性と安全性を考慮し、慎重に投与を行う。

- (1) 発作性夜間血色素尿症：溶血を誘発する場合がある。
- (2) 感染症の存在：鉄剤投与により細菌感染症、真菌症などの合併症や増悪が報告されている。
- (3) ウイルス性肝炎：日本透析医学会 2011 年版 C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン⁶⁸⁾は、「鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用する可能性を考慮すると、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましく、鉄剤の投与は ESA 製剤の最大投与量を使用しても貧血が改善しない場合に限定する」と推奨している。

文献

- 1) Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 639-47.
- 2) Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 57-61.
- 3) Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1997; 87: 710-3.
- 4) Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 112-23.
- 5) Moist LM, Troyanov S, White CT, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 860-73.
- 6) Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-23.
- 7) Mitsui K, Harada A, Miyata Y. Assessment of iron deficiency in chronic hemodialysis patients: investigation of cut-off values for reticulocyte hemoglobin content. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 52-7.
- 8) Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tarng DC. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 370-7.
- 9) Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 912-22.
- 10) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 217-22.
- 11) Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM, Beguin Y. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1156-62.
- 12) Fishbane S, Lynn RI. The utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 426-32.
- 13) Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Lin SL, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 363-9.
- 14) Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 32-5.
- 15) Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, et al. Hcpidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3996-4002.
- 16) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Otaki Y, Nonoguchi H, Hasuike Y. Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 439-46.
- 17) Ford BA, Coyne DW, Eby CS, Scott MG. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease: implications for iron management. *Kidney Int* 2009; 75: 104-10.
- 18) Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 2010; 115: 3810-6.
- 19) Bross R, Zitterkoph J, Pithia J, et al. Association of serum total iron-binding capacity and its changes over time with

- nutritional and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 29: 571-81.
- 20) 水口隆, 岡田和美, 水口潤, 川島周. 血液透析患者の鉄代謝指標の日内変動. *透析会誌* 2010; 43: 493-9.
 - 21) Kroot JJ, Hendriks JC, Laarakkers CM, et al. (Pre) analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum and urine hepcidin: implications for clinical studies. *Anal Biochem* 2009; 389: 124-9.
 - 22) Morrison B, Shenkin A, McLelland A, et al. Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents. *Clin Chem* 1979; 25: 1799-805.
 - 23) Nicolau GY, Haus E, Lakatua DJ, et al. Circadian periodicity of the results of frequently used laboratory tests in elderly subjects. *Endocrinologie* 1983; 21: 3-21.
 - 24) Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al.: DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 975-84.
 - 25) Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091-8.
 - 26) Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77-83.
 - 27) Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol* 2012; 89: 87-93.
 - 28) Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Reassessment of Iron Biomarkers for Prediction of Dialysis Iron Overload: An MRI Study. *PLoS One* 2015; 10: e0132006.
 - 29) Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212-7.
 - 30) Reis KA, Guz G, Ozdemir H, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J* 2005; 46: 255-64.
 - 31) Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One* 2012; 7: e50295.
 - 32) Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; 15: 347: f4822. doi: 10.1136/bmj.f4822.
 - 33) Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1151-8.
 - 34) Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB: British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.
 - 35) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86: 845-54.
 - 36) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl.).
 - 37) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.
 - 38) Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients: the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 349-55.
 - 39) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of Iron Markers for Iron Deficiency Erythropoiesis. Finding of The Japanese Nation-wide Dialysis Registry. *Kidney Int* 2015; 5(Suppl.): 23-32.
 - 40) Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 435-41.
 - 41) Ichii H, Masuda Y, Hassanzadeh T, Saffarian M, Gollapudi S, Vaziri ND. Iron sucrose impairs phagocytic function and promotes apoptosis in polymorphonuclear leukocytes. *Am J Nephrol* 2012; 36: 50-7.
 - 42) Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, et al. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 977-87.
 - 43) Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 482-7.
 - 44) Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
 - 45) Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 883-7.

- 46) Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 377-81.
- 47) Galić G, Tomić M, Galesić K, et al. The etiological relation between serum iron level and infection incidence in hemodialysis uremic patients. *Coll Antropol* 2011; 35: 93-101.
- 48) Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 1: CD007857.
- 49) Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer causes & control: CCC* 2013; 24: 1175-83.
- 50) Charytan C, Qunibi W, Bailie GR; Venofer Clinical Studies Group. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c55-62.
- 51) Liles AM. Intravenous versus oral iron for treatment of iron deficiency in non-hemodialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1206-11.
- 52) Singh H, Reed J, Noble S, Cangiano JL, Van Wyck DB; United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 475-82.
- 53) Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 386-93.
- 54) Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
- 55) Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif* 2008; 26: 151-6.
- 56) Adhikary L, Acharya S. Efficacy of IV iron compared to oral iron for increment of haemoglobin level in anemic chronic kidney disease patients on erythropoietin therapy. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011; 51: 133-6.
- 57) Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int* 2008; 28: 149-54.
- 58) Lenga I, Lok C, Marticorena R, Hunter J, Dacouris N, Goldstein M. Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 688-93.
- 59) Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
- 60) Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is downregulated by hepcidin via proteasome-internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1261-71.
- 61) Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol* 2010; 31: 534-40.
- 62) Sasaki Y, Noguchi-Sasaki M, Matsuo-Tezuka Y, et al. Epoetin beta pegol (C. E. R. A.) promotes utilization of iron for erythropoiesis through intensive suppression of serum hepcidin levels in mice. *Int J Hematol* 2014; 99: 561-9.
- 63) Singh A. Hemoglobin control, ESA resistance, and regular low-dose IV iron therapy: a review of the evidence. *Semin Dial* 2009; 22: 64-9.
- 64) Yahiro M, Kuragano T, Kida A, et al. The impact of ferritin fluctuations on stable hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 448-55.
- 65) Schiesser D, Binet I, Tsinialis D, et al. Weekly low-dose treatment with intravenous iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2841-5.
- 66) Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Low-dose continuous iron therapy leads to a positive iron balance and decreased serum transferrin levels in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1564-70.
- 67) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070-80.
- 68) 日本透析医学会. 透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 481-531.

第 5 章 ESA 低反応性

- 1) ESA 低反応性の患者は予後不良である可能性が高い。
- 2) ESA 投与初期に低反応性、あるいは ESA 治療中に反応性が低下した患者については、反応性を低下させる因子を精査すべきである。
- 3) ESA 低反応性は、一定の指標（初期反応性の場合、体重当たり一定量の ESA を投与し、一定期間後の Δ Hb 値から算出）を用いて、予後との関連について検討された前方視的試験の結果で定義されるべきであるが、現時点でそのようなデータが存在しない。したがって、ESA 低反応性を明確な数字をもって定義することは困難である。
- 4) わが国の保険診療上認可されている用法・用量で Hb 値が上昇しないか、あるいは目標 Hb 値が維持できない場合は「ESA 低反応性」である可能性がある。

【解説】

① ESA 低反応性と予後

近年、ESA 低反応性を示す患者の予後が不良であることが問題となっている。低反応性の原因となる病態そのものが予後不良の規定因子であるのか、あるいは低反応性の患者に対して目標 Hb 値を達成するために高用量の ESA が投与されることが予後を悪化させるのかについては明らかではないが、ESA 低反応性の患者群を適切に診断できれば、背景にある予後不良に関与すると考えられる病態を改善させ、至適な ESA 投与計画により低反応性患者の予後改善が期待できる。

糖尿病を合併した保存期 CKD 患者 4,038 例を対象とし、ESA による高い目標 Hb 値の心血管イベント発症を含めた予後に対する影響を検証した TREAT 試験の二次解析において、ESA 投与初期低反応性と予後について検討されている。すなわち DA 初期量 $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2 週ごとに計 2 回投与し（0 週と 2 週）、4 週後の Hb 値の変化量で四分位に分けて評価したところ、最も反応性が不良であった患者群では初期反応としての Hb 値の上昇がみられず（Hb 増加量 $< 2\%$ ）、ほかの群に比して観察期間（中央値 29.1 か月）における死亡ならびに心血管イベントの発生が有意に高いことが示された¹⁾。さらに、心不全あるいは虚血性心疾患を合併した HD 患者 1,233 例を対象とした Normal Hematocrit Cardiac Trial の二次解析では、正常 Ht 群に割り付けられた 618 例中 321 例において、epoetin- α 増量後 1~3 週における Ht 増加量/epoetin- α 増加量を ESA 反応性の指標として四分位に分けると、最も反応性の悪い患者群では Hb 値の上昇がほとんど認められず、さらに反応性が最も良好であった患者群と比較して 1 年後の死亡率が有意に高いことが示された²⁾。また、ESA 維持投与期における反応性の指標として ESA resistance index (ERI) の有用性も提唱されている。イタリアの HD 患者 753 名のコホート研究において、ESA 反応性の指標を週当たりの ESA 使用量/体重・Hb 値 (ERI) とすると、ERI を四分位に分け最も低反応を呈した患者群では、ほかの群に比して全死亡ならびに致死性/非致死性心血管イベントのリスクがそれぞれ 1.6 倍、1.4 倍と有意に高いことが示された³⁾。

② ESA 反応性を低下させる因子

CKD 患者において ESA に対する反応性はさまざまであり、一般に反応性不良の患者は約 10% 程度存在するとされる⁴⁾。これは CKD 患者に合併した貧血 = 腎性貧血ではないことに由来する。すなわち、腎性貧血の定義は「腎臓においてエリスロポエチン (EPO) 産生の絶対的ならびに相対的低下によって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないもの」であるが、一般に CKD 患者における貧血では、上記以外にも鉄・各種ビタミン欠乏、CKD の合併症（消化管出血、悪性腫瘍、感染症など）、CKD の続発症（二次性副甲状腺機能亢進症など）、さらには透析療法自体に関連した因子（表 6）などにより貧血の程度が修飾される。また、特に高齢者の場合などは MDS など血液疾患の合併を考慮することも必要である。当然のことながら、これらの因子は ESA に対する反応性に大きな影響を与える⁵⁾。したがって、CKD 患者において ESA 治療を開始するにあたり、まずは ESA に対する反応性を低下させる因子を可能な限り除外する必要がある。一方、日常臨床では上記のような低反応性因

表 6 ESA 低反応性の原因と考えられる因子

出血・失血
消化管出血, 月経などの出血
ダイアライザ残血
造血障害
感染症 (ブラッドアクセス, ペリトネアルアクセス感染を含む), 炎症
自己免疫疾患
アルミニウム中毒, 鉛中毒, 高度の副甲状腺機能亢進症 (線維性骨炎)
透析不足
RAS 系阻害薬
悪性腫瘍
造血に必要な要素の不足
鉄欠乏 (銅欠乏, ビタミン C 欠乏), 葉酸・ビタミン B12 欠乏
造血器腫瘍, 血液疾患
多発性骨髄腫, 溶血, 異常ヘモグロビン症
脾機能亢進症
抗 EPO 抗体
その他の因子
亜鉛・カルニチン欠乏, ビタミン E 欠乏

(文献 5 より引用, 一部改変)

子を完全に除外することは困難であるため, ESA 投与開始後反応性が不良であると考えられた場合や, ESA 維持投与期に ESA に対する反応性が低下した場合は, すみやかに低反応性の原因検索を行うべきであり, Hb 値を上げるためにむやみに ESA の増量を優先すべきではないと考えられる。

③ ESA 低反応性の定義

本来 ESA 低反応性は, 一定の指標 (ESA 初期投与の場合, 体重当たり一定量の ESA を投与し, 一定期間後の Hb 変化値から算出) を用いて, 予後との関連について評価された前方視的試験の結果で定義されるべきであると考えられる。残念ながら従来ガイドラインにおける ESA 低反応性の定義は, 予後との関連において導き出されたものではない。

たとえば 2004 年 EBPG 貧血ガイドラインにおいて, ESA 低反応性は「週当たり 300 単位/kg (20,000 単位/週) の epoetin あるいは週当たり 1.5 μ g/kg (100 μ g/週) の DA を投与しても目標 Hb 値 (11~12 g/dL) を達成できないかあるいは維持できない状態」と定義され⁶⁾, 2006 年 KDOQI のガイドラインにおいても, 「epoetin を週当たり 500 単位/kg 投与にもかかわらず, ヘモグロビン値が 11 g/dL を超えない場合」のように定義されたが⁷⁾, それぞれの数字は予後との関連から導き出されたものではない。また, 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」においても, ESA 低反応性は ESA 添付文書の記載内容に準じ, 鉄欠乏がない条件下で, 「HD 患者では rHuEPO は 1 回 3,000 単位を週 3 回 (週当たり 9,000 単位), DA では 60 μ g を週 1 回静注使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合」とされ, PD 患者では rHuEPO は 1 回 6,000 単位を週 1 回 (週当たり 6,000 単位) 皮下注で使用, DA は 60 μ g を週 1 回静注で使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合とし, 保存期 CKD 患者では rHuEPO を 1 回 6,000 単位, 週 1 回 (週当たり 6,000 単位) 皮下注で使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合」と定義されているが⁵⁾, EBPG や KDOQI ガイドライン同様, それぞれの数字に予後に基づいた根拠があるわけではない。2012 年に発表された KDIGO ガイドラインでは, 「一定量 (体重当たりの量) の ESA を投与しても 1 か月後に Hb 値が上昇しない場合」を ESA 低反応性と定義しており⁸⁾, これは患者予後との関連において ESA 低反応性が絶対的に定義された最初であり, 前述の TREAT 試験の二次解析の結果に基づいた定義となっている。

一方, TREAT 試験や Normal Hematocrit Cardiac Trial に登録された患者の背景は, わが国の CKD 患者のそれとは大いに異なっているため, これら二次解析の結果をわが国の CKD 患者における腎性貧血治療に外挿することは困難である。たとえば TREAT 試験に登録された患者は, 腎機能が Cr 1.8 mg/dL 程度にもかかわらず尿蛋白は 0.4 g/gCr と少なく, 約 65% に心血管合併症を有していることから, 糖尿病による全身の動脈硬化がかなり進行し, その結果として CKD に至った可能性が高いと考えられる。同様に, Normal Hematocrit Cardiac Trial の登録患者も, 虚血性心疾患あるいは心不全を合併しており, さらにバスキュラーアクセスの 66% がグラフトであり, epoetin

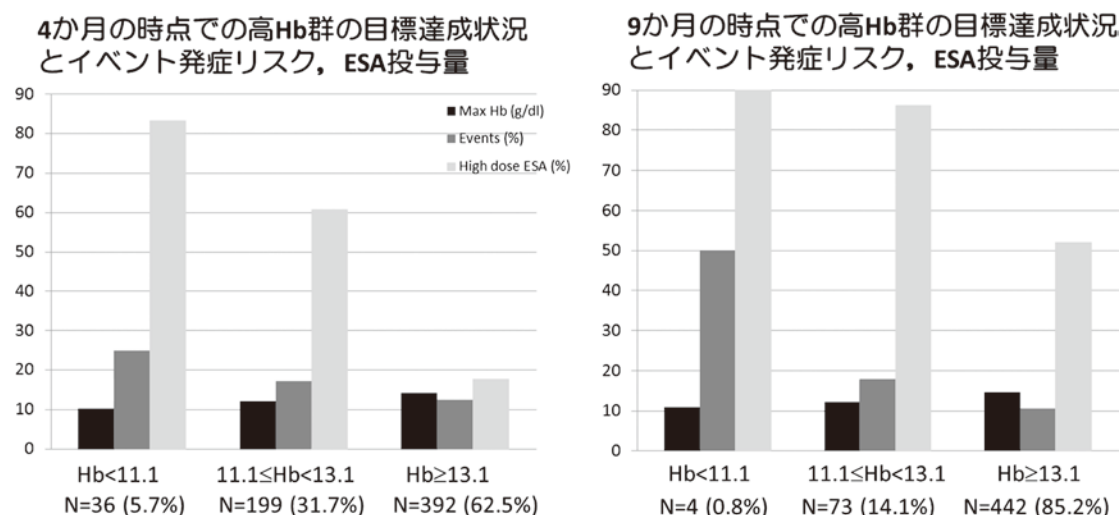


図 2 CHOIR 試験の二次解析: ESA 投与量と予後 (文献9より引用, 一部改変)

増量前の段階で約 160 単位/kg/週の投与にもかかわらず Ht 値は 30% 程度に留まっており, もともと反応性が不良な患者群であったことがうかがえる. したがってこれら二次解析の結果からは, ESA に対する低反応性そのものが予後不良である可能性は高いが, 特殊な背景因子を有する患者に対して, わが国と比較して多量の ESA を投与し (TREAT 試験: 約 230 μ g/月, Normal Hematocrit Cardiac Trial: 約 450 単位/kg/週), かつ高い目標 Hb 値を維持したことが予後に影響を与えた可能性を否定することができない.

さらに ESA 投与量に関して, 心血管系疾患の合併率が 35% である保存期 CKD 患者 1,432 例を対象とし, ESA による Hb 正常化群と従来の目標 Hb 群との間で心血管疾患発症を含めた予後の差を検証した CHOIR 試験の二次解析の結果, 試験開始後 4 か月と 9 か月の時点で達成された Hb 値別にみた心血管イベント発症率や高用量 ESA (epoetin- α 20,000 単位/週以上) の使用頻度をみたところ, Hb 正常化群において, 目標 Hb 値が達成された患者では心血管イベント発症率や高用量 ESA の使用頻度は低く, 一方で目標 Hb 値が達成されていない患者では, むしろ心血管イベント発症率が高く, 高用量 ESA の使用頻度も高いことが明らかとなった⁹⁾ (図 2). さらに同じ CHOIR 試験のデータベースを使用した別の二次解析の結果, 4 か月の時点で達成された Hb 値にかかわらず, 週当たり 10,095 単位を超える ESA の使用は, 心血管イベントならびに死亡と関連し, ESA の使用量こそが予後を規定する最も重要な因子であることが示された¹⁰⁾.

CKD 患者における ESA 投与量と予後に関するメタ解析においても, ESA 開始当初の 3 か月間の週当たり 10,000 単位を超える ESA 投与量 (epoetin- α 換算) は全死亡に対する独立した予測因子であることが明らかとなっており [incidence rate ratio (IRR), 1.42; 95%CI, 1.10-1.83], 全治療期間における ESA 投与量と予後との関係も同様であった (IRR, 1.09; 95%CI, 1.02-1.18). また, これらのリスクは目標 Hb 値で補正をしても全く変わらなかったと報告されている¹¹⁾. また, わが国における透析患者のレジストリデータから, ESA 投与量は 1 年後の全死亡ならびに心血管死亡の独立した予後予測因子であり, 特に Hb 値が低い群においてその関係が顕著であり, Hb 値 < 10 g/dL 群において週当たり 6,000 単位以上の ESA (epoetin 換算) 投与は全死亡のリスクを 1.94 倍, 心血管死亡のリスクを 2.02 倍増加させたとしている¹²⁾. これらの報告から, ESA 投与量と予後は関連している可能性が高いと考えられるが, CHOIR 試験の解析対象となった患者の背景もまたわが国の CKD 患者のそれとは大きく異なっており, 結果をそのままわが国の CKD 患者の腎性貧血治療に外挿することはできない. しかしながら, 少なくとも糖尿病を含めた動脈硬化性疾患を合併した患者では, ESA 投与量を目標 Hb 値との兼ね合いのなかで, できるだけ低く抑えることの妥当性は示されていると考えられる. また, 近年 ESA も従来の rHuEPO 製剤から持続型製剤 (DA, CERA) に切り替わってきており, 単に epoetin に対する換算比率で決定された相当量が, 造血系やそれ以外の細胞に対して同等の影響であると仮定することも適切ではない.

上記のごとく, 欧米とわが国における CKD 患者の背景因子の差や腎性貧血治療そのものの違い (ESA 投与量など), さらには ESA に対する反応性に関して一定の評価方法 (ESA 投与量や評価期間など) が存在しないことに加

えて ESA 間での差異などを考慮すると、現時点で ESA 低反応性や高用量の ESA について明確な数字をもって定義することは困難と言わざるを得ない。

文献

- 1) Solomon SD, Uno Hajime, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146-55.
- 2) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
- 3) Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2641-8.
- 4) Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 11): 39-43.
- 5) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.
- 6) Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): iii1-47.
- 7) KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
- 8) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: S279-S335.
- 9) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
- 10) McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37: 549-58.
- 11) Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 44-56.
- 12) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: Results from a cohort study from the registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 108-16.

第 6 章 ESA の副作用と随伴症状

腎性貧血治療は、ESA の登場により著しく改善した。その一方、さまざまな副作用・随伴症状が報告されており、表 7 に代表的な ESA の副作用、随伴症状をまとめた。

これらの中で、臨床的に高いレベルの文献証拠に裏づけされた重要な副作用・随伴症状を取りあげる。また、本章の後半は、臨床的に問題となる代表的質問を設定し、その課題に対する考え方を記した。

【解 説】

① 高血圧症

ESA の随伴症状に高血圧症があり、海外では rHuEPO で治療中に発症した高血圧症や血圧が上昇した頻度は 20~30% と報告されている。わが国の rHuEPO の臨床試験データや市販後臨床成績では 3~7% 程度である¹⁾。DA では国内臨床試験で高血圧発症の頻度が 11.1%、血圧上昇が 6.0% であり²⁾、CERA では高血圧の発症頻度が 6.0%、血圧上昇が 1.2% と報告されている³⁾。

ESA による血圧上昇は ESA の貧血管理と関係し、メタ解析では高い目標 Hb 値で管理された患者は高血圧の発症頻度が高いことが示されている⁴⁾。貧血是正と高血圧発症の機序は、貧血改善に伴う組織低酸素濃度の是正から拡張していた末梢血管が収縮すること、血液粘度の亢進などによる末梢血管抵抗の増加に対する心拍出量の反応性低下の欠如ないしは不十分であることが主因と考えられる。その他の要素として貧血改善に伴う体液量と末梢血管抵抗の関係におけるリセット、エンドセリンなどの昇圧物質の関与、アンジオテンシン II などの昇圧物質に対する反応性の亢進などの報告がある。家族歴や既往歴に高血圧のある患者では、潜在的にこれらの高血圧に関連する要因が存在するため血圧上昇をきたしやすいとの意見⁵⁾や、高血圧上昇の遺伝的素因とアンジオテンシノーゲン M235T 遺伝子多型の T アレルとの関連性⁶⁾が報告されている。

ESA 使用に伴う高血圧症は、特に ESA 開始時に発症頻度が高い。ESA の使用にあたっては貧血改善速度を緩徐に保ち、血圧上昇に注意しながら徐々に貧血を是正することが推奨されている⁷⁾。欧米のガイドラインでは貧血改善は月に 1~2 g/dL とされ、海外 ESA の添付文書においても 2 週で 1 g/dL を超える Hb 値の増加があった場合には、ESA を減量するよう記載されている。特に高血圧の病歴を有する患者では、血圧上昇を警戒してより慎重な投与が望まれる。治療は、HD 患者では循環血液量増加（体液過剰）があれば DW を調節し、効果を確認しながら適切な降圧薬を選択し治療を行う。

rHuEPO が市販された当初は急激な血圧上昇に伴う高血圧性脳症が疑われる例も報告されていたが、近年は血圧が適切に管理される例が多く、出現する頻度は低い。

② 血栓塞栓症

ESA 治療中に危惧すべき合併症に血栓塞栓症があげられる。血栓塞栓症発症のリスクは、海外では Hb 値の増加

表 7 代表的な ESA の副作用と随伴症状
高いエビデンスレベルの文献で証明されている副作用

項目	要因
1. 高血圧症	・ESA の直接的、間接的作用により血圧が上昇することがある
2. 血栓塞栓症	・CVD 合併例では、過度の貧血改善（Hb 値の正常化）により血栓塞栓症の発症率が増加する可能性がある ・癌患者への ESA 療法で血栓症増加が報告されている
3. 赤芽球癆	・抗 EPO 抗体の出現に起因して発症する
その他の ESA 治療に関連すると考えられる副作用	
項目	要因
1. 体外循環回路内残血量の増加や抗凝固薬必要量の増加	・過度の貧血改善に伴う粘稠度増加が関係すると考えられる
2. 固形癌の発症・進展	・基礎研究では発癌や癌の進展との関係が報告されている

がバスキュラーアクセス閉塞のリスクとなること、死亡や非致死性心筋梗塞発症リスクの増加につながる事が報告され、ヘモグロビン値の上昇と関係すると考えられる。また、固形膜患者への ESA 投与は血栓症を増加させる可能性がある（代表的質問とその考え方 Q2 の解説参照）。

大規模観察研究による ESA 投与に伴う血栓塞栓症発症に関する報告は、日本人透析患者 2,116 人を対象とした臨床研究において rHuEPO 使用でリスクが増加することが報告されている⁸⁾。また、少数ではあるが ESA 治療と血栓塞栓症発症の因果関係を否定できない症例が報告されている。海外の成績ではバスキュラーアクセス（特に人工血管グラフト）閉塞リスクの増加が報告されている⁹⁾、そのリスクは Hb 値の正常化に伴い増加する^{9~11)}。虚血性心疾患や心不全、コントロール不良の高血圧を合併した透析患者では、Hb 値の正常化が死亡や非致死性心筋梗塞発症リスクの増加につながる事が報告されている^{9~11)}。

一方、わが国の DA 投与に伴う血栓塞栓症発症の検討では、Hb 値の増加と血栓塞栓症増加に関連性は認められていない¹²⁾。この結果を踏まえると、ESA 治療中の合併症として血栓塞栓症が発症することについて、わが国の透析患者全般に該当する医学的根拠はない。

保存期 CKD 患者では、目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL とした CHOIR 試験において 13.5 g/dL 群で死亡、心筋梗塞などの複合エンドポイントが有意に増加したことが報告され¹³⁾、また、TREAT 試験では高 Hb 群でストロークの頻度が有意に増加した結果であった¹⁴⁾。これら研究では脳・心血管病の既往を有する患者が多く含まれており、わが国の患者背景¹⁵⁾と異なることを考慮する必要があるが、特に血管疾患の既往あるいは合併症を有するハイリスク患者に対する ESA 投与の際は、過度な造血にならないよう注意を要する。

③ 赤芽球癆（pure red cell aplasia：PRCA）

ESA は抗 EPO 抗体（中和抗体）により PRCA を発生した症例がある。1998 年以降、ヨーロッパを中心に主に EPREX[®]（エポエチンアルファ：Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC）投与例で抗 EPO 抗体形成に伴う続発性 PRCA 合併例が発生した¹⁶⁾。全世界の rHuEPO の投与総数に対する PRCA の発症頻度はきわめて低いが、rHuEPO による PRCA は皮下注例の発症頻度が静注製剤の 33 倍高いことが報告された¹⁷⁾。PRCA の成因機序は明らかではないが、内因性 EPO の抗原性の問題というよりもシリンジ製剤の欠陥と投与方法（皮下投与）に原因があった可能性が高い。

一方、EPREX 製剤以外でも PRCA の報告があり、その頻度は皮下投与で 1 万人当たり 0.02~0.16 人、静脈内投与では 0.02 人である¹⁸⁾。わが国で市販されているエポエチンアルファおよびエポエチンベータのいずれにおいても、きわめて少数であるが PRCA 合併例が報告されている^{19~21)}。rHuEPO 以外の ESA では、現在のところ海外において DA での発症例が報告されている^{22,23)}。さらに、タイにおいてバイオシミラー ESA で PRCA が急激に発症したことが報告されている²⁴⁾。このような状況を考慮すると、わが国においても新たな ESA に対する抗体産生による有害事象が発生する可能性があり、厳重な監視が必要である。

CQ5：血栓症の既往歴のある CKD 患者の腎性貧血に ESA を使用する場合は抗凝固薬や抗血小板薬を併用すべきか？

ステートメント 5

- 1) ESA 治療に抗凝固薬や抗血小板薬を併用することが、血栓塞栓症の発症リスクを軽減させることを検証したエビデンスはない。（not graded）
- 2) 一方、目標 Hb 値 10~11 g/dL の管理において、アスピリンの併用が血栓形成を軽減させる可能性がある。（not graded）

【解説】

血栓症の既往のある腎性貧血患者において、抗凝固薬や抗血小板薬の ESA 治療による血栓塞栓症の予防をアウトカムにおいた臨床試験は行われていないため、その有効性は明らかではない。

非 CKD 患者を対象とした検討では、小規模で追跡期間が短期間の RCT ではあるが、急性心筋梗塞に心保護目的

にエポエチン (rHuEPO) を投与した研究が行われている²⁵⁾。本試験では抗血小板薬併用下で rHuEPO 投与と血栓症に関連する因子について検討され、抗血小板薬併用下では rHuEPO 投与は血栓症に係る血小板や血管内皮細胞の活性化に影響しない結果が報告されている。また、DOPPS 研究では 2,815 名の HD 患者を対象にアスピリン使用と内シャント開存率に関する報告がある²⁶⁾。本研究では ESA 使用の詳細は不明であったが、アスピリン使用群の Hb 値は 10.4 g/dL と非使用群 (Hb 値 9.9 g/dL) よりやや高めに管理され、内シャントの開存率を有意に改善することが報告されている。

以上の報告から血栓症や脳・心血管病の既往歴のある腎性貧血患者の ESA 療法中に抗凝固薬や抗血小板薬を併用することが、血栓症予防に一定の効果を発揮する可能性はある。しかし、持続的な抗凝固薬や抗血小板薬の併用に伴い出血傾向となること、消化管出血などの合併症のリスクが上昇することなどの問題が懸念される。ESA 投与による血栓塞栓症のリスクが高いと考えられる症例では、血栓塞栓症の発症を避けるために過度の造血を避けることが第一である。そのうえで、抗凝固薬、抗血小板薬の使用が検討される場合は、同薬剤併用に伴う合併症リスクも考慮して慎重に投与することが求められる。

CQ6：担癌患者の腎性貧血治療に ESA は使用すべきか？

ステートメント 6

- 1) 貧血を合併した担癌患者に対する ESA 治療は、特に化学療法中の患者において、血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある。(not graded)
- 2) 担癌患者の腎性貧血に対し ESA で治療することは、血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある。(not graded)

【解説】

固型癌を発症した患者の約半数が貧血を合併する。貧血の原因は栄養障害や出血、溶血、骨髓への腫瘍細胞増殖などさまざまである。癌患者の貧血に対し ESA での治療が試みられているが、生存期間の短縮が認められるなど必ずしも有効性は示されていない。

基礎研究ではエリスロポエチン (EPO) 受容体は造血幹細胞だけではなく腫瘍細胞上にも発現する可能性が報告されている^{27,28)}。EPO 受容体を介した直接的な EPO 刺激により、あるいは腫瘍細胞への酸素供給の増加などの間接的な機序により、腫瘍の増殖・浸潤や細胞寿命、抗アポトーシス作用に関係し、放射線療法の感受性に影響することなどが懸念されている^{27,28)}。

最近のメタ解析結果では癌患者への ESA 治療が死亡リスクの増加や血栓症の発症頻度を増加させることが報告されている^{29,30)}。これらの結果を踏まえて米国 FDA は担癌患者への ESA 使用に対し注意を喚起している。また、米国血液学会や米国臨床腫瘍学会では 2007 年から 2009 年発行されたメタ解析や RCT 試験結果より担癌患者の ESA 治療に関するガイドラインを改訂した。その内容には、MDS を除き、化学療法中の担癌患者では貧血治療に ESA は使用すべきではなく、血栓症発症のリスクが増大することに注意を払うことが明記された³¹⁾。

癌合併 CKD 患者を対象とした ESA 療法による癌の発症・進展をアウトカムにおいた臨床試験は実施されていないため、担癌患者の腎性貧血に ESA を使用すべきかは明らかではない。しかし、2 型糖尿病合併 CKD 患者を対象とした DA とプラセボ群での腎性貧血治療に関するランダム化試験 (TREAT 試験) では、ESA 治療群でストロークの発症とともに癌の既往のある患者で、癌死亡率が増加したことが報告されている¹⁴⁾。この試験では患者登録の除外基準に担癌患者が含まれていたが、登録の時点で未確認の癌合併患者がエントリーしていたのか、ESA 使用により新規に癌を発症したのかは不明である。また、Seliger ら³²⁾は CKD 患者、特に担癌患者では ESA 使用によりストロークの発症リスクが増加することを報告している。この研究では担癌患者と非癌患者間の平均 Hb 値は同等であったが、担癌患者では高用量の ESA が投与されていたことから、高用量の ESA 使用がストロークのリスク上昇に関係することが推測される。

わが国では、TREAT 試験の結果を踏まえて CKD ステージ 4-5 を対象にエポエチン (rHuEPO) 使用期間 (rHuEPO

使用<6 か月, rHuEPO 使用≥6 か月) と血栓症, 発癌との関係が検証され, ESA 治療と血栓症, 発癌との間に明らかな関係は認められない結果が報告された³³⁾。しかし, この研究デザインは横断研究であること, ESA 治療歴が 6 か月間あるいは 6 か月未満と未投与群で群間比較した結果であるなどの問題があるため, 担癌患者の腎性貧血に対する ESA 治療の安全性と有効性を十分に示したエビデンスとはいえない。

頻繁な輸血を防ぐなどの目的で担癌患者の腎性貧血に ESA を使用する場合は, 過量な ESA を避けるなどの配慮をし, 貧血の改善と血栓症などの合併症リスクを勘案して使用することが望ましい。

文献

- 1) 草野英二, 秋元哲. エリスロポエチン使用と高血圧透析療法における血液学的問題. 臨牀透析 1998; 14: 1139-48.
- 2) 医薬品インタビューフォーム 持続型赤血球造血刺激因子製剤 ネスプ® 静注用, Nesp, キリンファーマ株式会社, 2007.
- 3) 医薬品インタビューフォーム 持続型赤血球造血刺激因子製剤 ミルセラ注シリンジ Mircera 中外製薬株式会社, 2011.
- 4) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
- 5) Ishimitsu T, Tsukada H, Ogawa Y, Numabe A, Yagi S. Genetic predisposition to hypertension facilitates blood pressure evaluation in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Med* 1993; 94: 401-6.
- 6) Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, et al. Association of angiotensinogen gene polymorphism with erythropoietin-induced hypertension: a preliminary report. *Hypertens Res* 2001; 24: 501-5.
- 7) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 299-319.
- 8) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 30-6.
- 9) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. 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* 1998; 339: 584-90.
- 10) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
- 11) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-8.
- 12) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M. Darbepoetin alfa (KRN321) effectively maintains Hb concentrations at extended intervals relative intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 220-6.
- 13) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- 14) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
- 15) 鈴木正司, 斎藤明, 下条文武, 他. 血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. 透析会誌 2008; 41: 251-4.
- 16) Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
- 17) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002 <http://www.jnj.com/news/>
- 18) Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al.; Canadian PRCA Focus Group: Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2728-34.
- 19) Shinohara K, Mitani N, Miyazaki M, et al. Pure red-cell aplasia caused by the antibody to recombinant erythropoietin, epoetin-b, in a Japanese patient with chronic renal failure. *Am J Hematol* 2005; 78: 15-20.
- 20) Shimizu H, Saitoh T, Ota F, et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin. *Acta Haematol* 2011; 126: 114-8.
- 21) Shinohara K. Pure red cell aplasia caused by antibody to erythropoietin successfully treated by cyclosporine administration. *Am J Hematol* 2007; 82: 247-8.
- 22) Howman R, Kulkarni H. Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) After treatment with darbepoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1462-4.
- 23) Jacob A, Sandhu K, Nicholas J, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2963-5.
- 24) Praditpornsilpa K, Tiranathagul K, Kupatawintu P, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011; 80: 88-92.

- 25) Tang YD, Hasan F, Giordano FJ, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on platelet activation in acute myocardial infarction: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am Heart J* 2009; 158: 941.
- 26) Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, et al. Consistent aspirin use associated with improved arteriovenous fistula survival among incident hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1373-8.
- 27) Nayak-Bao, McCormick B. Erythropoietin use in CKD patients with cancer: to tread with caution? *J Nephrol* 2013; 26: 829.
- 28) Hazzan AD, Shah HH, Hong S, et al. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. *Kidney Int* 2014; 86: 34-9.
- 29) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24.
- 30) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301-15.
- 31) Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996-5010.
- 32) Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 288-94.
- 33) Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T. Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 445-52.

第 7 章 赤血球輸血

CQ7：腎性貧血に対して輸血は有用か？

ステートメント 7

- 1) 腎性貧血に対する維持治療として、十分な透析療法を施行するとともに、適切な ESA 投与および鉄補充を行い、赤血球輸血は患者の全身状態および症状を改善しうる必要最小限に控えることを推奨する。(1B)
- 2) 急激に進行する貧血を呈する患者や、出血を伴う手術を予定している患者において、必要最小限の輸血を推奨する。(1B)
- 3) ESA 低反応性を示す持続的な貧血に起因する症状を呈する場合、最小限の赤血球輸血を提案する。(2C)
- 4) 随伴する副作用のために ESA を十分に投与できない場合、最小限の赤血球輸血を提案する。(2C)
- 5) 将来的に腎移植の適応と考えられる患者においては、拒絶反応を惹起する抗体産生（同種感作）を高める危険性があるため、赤血球輸血は可能な限り避けることを推奨する。(1C)

【解説】

透析療法の進歩による透析効率の向上・透析時の失血の減少・適切な ESA 投与や鉄補充療法により、腎性貧血は著しく改善され、慢性腎臓病患者に対して赤血球輸血を施行する頻度は低下している¹⁻³⁾。しかし、限られた条件下において赤血球輸血は依然として必要とされており、今後も皆無にはならないと予測される。赤血球輸血は一時的な補充療法であって根治的治療ではない。赤血球輸血を行う場合は、輸血により臨床症状が確実に改善され得るという事前の慎重な評価が必須であり¹³⁾、これによりもたらされる利益が不利益を凌駕すると想定される場合に限り施行されるべきであり、輸血量も最小限に留める。

① 赤血球輸血の適応について

赤血球輸血の適応は、慢性貧血として、(1) 重症貧血症例、(2) 極端な ESA 低反応症例、(3) ESA に随伴する副作用のために十分な投与が困難な症例など、急性貧血として、(1) 出血や溶血による急激な貧血の進行症例、(2) 手術時などに限られるべきである。

一般に、貧血による症状は慢性的な貧血では現れにくいのが、合併症の有無、日常生活や社会的活動状況などによって異なる。したがって、赤血球輸血による貧血の治療のタイミングは、治療目標の Hb 値だけでなく各患者の状態を注意深く観察して決定するとともに、輸血量は必要最小限に留めることが大切である^{4-7,13)}。なお、赤血球輸血を行う場合には文書による同意の取得が義務づけられているので、患者にその必要性とリスクをわかりやすく説明し、同意を得たうえで実施しなければならない。赤血球輸血が適応となる例を表 8 に示す。

② 赤血球輸血を行う際の注意

ABO 血液型不適合輸血は、溶血性貧血や血液凝固異常などきわめて重篤な病態に陥る危険性が高いため、誤って施行しないよう厳重な管理が必須である。また、赤血球輸血に伴うさまざまな副作用の発現に注意する必要がある。

表 8 赤血球輸血が必要な例

・貧血特有の症候や症状を有する重症貧血患者
・急性血液喪失に関連して不安定な血液循環動態を呈する患者
・出血量の多い手術患者
・極端な ESA 低反応性患者
・ESA に随伴する副作用のために十分な ESA 投与が困難な患者

代表的な副作用として、(1) 体液量の過剰 (うっ血性心不全)、(2) 高カリウム血症、(3) 溶血性副作用、(4) アレルギー反応/アナフィラキシー、(5) 輸血関連急性肺障害、(6) 感染症、(7) 鉄過剰症、(8) GVHD、(9) 大量輸血に伴うクエン酸中毒、(10) MHC 抗原による感作、などがあげられる^{8-11,13)}。

日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液は、白血球除去フィルターによる処理が施されている¹¹⁾。しかし、わずかに混入する白血球による MHC 抗原感作は皆無とはいえない⁸⁻¹⁰⁾。輸血の既往歴と HLA 抗体陽性率を検討した報告では、HLA 抗体は輸血により約 4 倍に増加していたことが示されており¹²⁾、将来、臓器移植を受ける可能性のある患者への赤血球輸血は慎重にすべきである。赤血球輸血が必要と想定される手術が計画されている場合、事前に ESA の計画的投与による造血と計画的血液採取・保存を行い、手術時に自己血輸血を施行するなどの対応が求められる。

文献

- 1) Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon DR. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 667-72.
 - 2) Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003266.
 - 3) Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009297.
 - 4) 厚生労働省. 血液製剤の使用指針 (改訂版) H17 年.
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b.html>
 - 5) Seliger S, Fox KM, Gandra SR, et al. Timing of erythropoiesis-stimulating agent initiation and adverse outcomes in nondialysis CKD: a propensity-matched observational study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 882-8.
 - 6) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1669-75.
 - 7) Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD002042.
 - 8) USRDS System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health 2010, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 - 9) Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438-43.
 - 10) Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-7.
 - 11) 日本赤十字社. 赤血球濃厚液-LR 血液製剤添付文書. http://jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_seihin_tenpu_rcc-lr_140424.pdf
 - 12) Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A, Mesa IR, Thuraisingham R, Ashman N. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation* 2012; 93: 418-22.
- 【参考資料】**
- 13) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al.; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49-58.
 - 14) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279-335.

第 8 章 小児患者の腎性貧血

1. 小児患者における腎性貧血の診断と基準

1) 貧血の診断基準値として Hb 値を用い、各年齢・性別に応じた基準値は以下のとおりとする。

年齢・(性別)	Hb 値
0.5~5 歳	<11.0 g/dL
5~12 歳	<11.5 g/dL
12~15 歳	<12.0 g/dL
>15 歳	男性 <13.0 g/dL
	女性 <12.0 g/dL

2) 腎性貧血の主因は腎障害に伴うエリスロポエチンの産生低下であり、貧血の主因が CKD 以外に求められないものをいう。

【解 説】

貧血は、小児においても成人と同様に CKD の主要な合併症の一つであり、CKD ステージの進行とともに合併率は高くなる。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTICS) のデータでは CKD ステージ 3 の段階で 73%、ステージ 4 で 87%、ステージ 5 では 93% 以上の合併率であったと報告されており¹⁾、腎性貧血は CKD ステージの早期の段階より出現している。

健常人の生理的な Hb 値は、年齢、性別、人種などにより大きな幅をもつことが知られているが、体格が大きく変化する小児では、成人以上に貧血の診断基準値に関して繊細な評価が要求される。2008 年に発表された日本透析医学会による「慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン」(以下、2008 ガイドライン)²⁵⁾では、その基準値として、1 歳以上の小児の基準値は NHANES III から、そして生まれてから 2 歳までの値は Nathan, Orkin による小児血液の教科書 6 版から採用した。しかしその後、2008 年に、World Health Organization (WHO) より成人・小児の Hb 基準値が報告され²⁾、2012 年に発表された KDIGO ガイドライン²⁶⁾では、この WHO の基準値が採用されている。今回の改訂でもこの WHO 基準値²⁾を採用することとした。

なお、わが国では米国における NHANES のような系統だった大規模な疫学調査がないものの、1 施設からではあるが 66,261 検体より潜在基準値抽出法を用いて、日本人におけるヘモグロビン値の基準範囲が表 9 のように報告されている³⁾。この報告では、2.5 パーセントイル~97.5 パーセントイルを基準値として取り扱っており、本ガイドラインではわが国における基準値として WHO の基準と合わせて表記し、これらの基準値の 2.5 パーセントイル以下の値も貧血の基準値として参考とすることとした。

腎性貧血の主因は腎障害に伴うエリスロポエチンの産生低下であるが、その他にも何らかの因子による赤血球造血の抑制、赤血球寿命の短縮、鉄代謝の障害、透析回路における残血、出血、栄養障害などさまざまな因子の関与が想定されている。詳細は、本ガイドラインの「第 1 章 腎性貧血の診断」を参照していただきたいが、成長・発達がみられる小児期において栄養障害は非常に重要な問題である。鉄欠乏に加えて、ビタミン B₁₂ や葉酸、ビタミン C、カルニチンなどは正常な成熟赤血球の形成に大きく影響し、その欠乏は貧血の原因となるため、これらの因子の補充も含めた適切な栄養管理が必須である²⁷⁾。

最後に、腎性貧血の診断では、貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある。その詳細については本ガイドラインの「第 1 章 腎性貧血の診断」を参照していただきたい。

表 9 日本人小児における Hb 値の年齢・性別基準値

Hb 男	下限値	中央値	上限値	Hb 女	下限値	中央値	上限値
0~1M	8.7	11.5	13.5	0~1M	8.7	11.5	13.5
1~2M	9.0	11.3	13.5	1~2M	9.0	11.3	13.5
2~3M	9.3	11.3	13.6	2~3M	9.3	11.3	13.6
3~4M	9.5	11.5	13.7	3~4M	9.5	11.5	13.7
4~5M	9.7	11.6	13.9	4~5M	9.7	11.6	13.9
5~6M	9.8	11.8	14.1	5~6M	9.8	11.8	14.1
6~7M	10.0	11.9	14.2	6~7M	10.0	11.9	14.2
7~8M	10.1	12.1	14.2	7~8M	10.1	12.1	14.2
8~9M	10.2	12.1	14.3	8~9M	10.2	12.1	14.3
9~10M	10.3	12.2	14.3	9~10M	10.3	12.2	14.3
10~11M	10.4	12.3	14.3	10~11M	10.4	12.3	14.3
11~12M	10.4	12.3	14.3	11~12M	10.4	12.3	14.3
1Y	10.5	12.4	14.1	1Y	10.7	12.4	14.1
2Y	10.7	12.6	14.2	2Y	10.9	12.7	14.2
3Y	11.0	12.7	14.2	3Y	11.1	12.8	14.2
4Y	11.2	12.9	14.2	4Y	11.2	12.9	14.2
5Y	11.4	13.0	14.3	5Y	11.3	13.0	14.3
6Y	11.5	13.0	14.4	6Y	11.5	13.0	14.4
7Y	11.7	13.1	14.5	7Y	11.6	13.1	14.5
8Y	11.8	13.2	14.6	8Y	11.7	13.2	14.6
9Y	11.9	13.3	14.8	9Y	11.8	13.2	14.7
10Y	12.0	13.4	15.0	10Y	11.8	13.3	14.8
11Y	12.1	13.6	15.4	11Y	11.9	13.4	14.9
12Y	12.2	13.9	15.7	12Y	11.9	13.4	14.9
13Y	12.3	14.1	16.0	13Y	11.9	13.4	14.9
14Y	12.5	14.3	16.2	14Y	11.9	13.4	14.9
15Y	12.6	14.6	16.5	15Y	11.8	13.4	14.9
16Y	12.8	14.8	16.7	16Y	11.8	13.4	14.8
17Y	13.0	15.0	16.8	17Y	11.7	13.3	14.7
18Y	13.2	15.2	17.0	18Y	11.6	13.3	14.6
19Y	13.4	15.3	17.1	19Y	11.6	13.2	14.6
20Y	13.7	15.4	17.2	20Y	11.5	13.2	14.6

検体数 10,127 件

検体数：8,409 件

CQ8：小児患者における腎性貧血治療の維持すべき目標 Hb 値と開始基準は何か？

ステートメント 8

- 1) 腎性貧血治療の維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL とし、その開始基準は、複数回の検査で Hb 値が 11 g/dL 未満となった時点とする。ただし、腎性貧血治療は、患者個々の状態（通園・通学状況や学習・運動能力など）を考慮して開始されることを提案する。(2D)

【解 説】

2008 ガイドラインでは、「ESA の投与開始基準は、腎性貧血と診断され、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点とし、また ESA 療法の目標 Hb 値は、11 g/dL 以上を推奨する」とされている²⁵⁾。

小児患者の ESA 療法における目標 Hb 値の設定については、ESA の効果を検討したランダム化比較試験は存在しない。そのため、小児における臨床観察研究のデータや成人におけるデータをもとに推定せざるを得ないのが現状である。

小児の報告をみると、Hb 値が 11 g/dL 未満の場合には、11 g/dL 以上と比較して、死亡のリスクや透析導入後 1 年以内の入院確率が高くなること⁴⁾、左室肥大の合併が有意に高くなること⁵⁾、患者の QOL が低下することが報告されている⁶⁾。さらに 2013 年に報告された国際小児腹膜透析ネットワーク (International Pediatric Peritoneal

Dialysis Network : IPPN) による解析でも, Hb 値 11 g/dL 未満群の生存率は Hb 値 11 g/dL 以上の群に比し有意に低かったと報告⁷⁾されていることから, 今回の改訂でも 2008 ガイドラインと同様に, 腎性貧血治療の目標 Hb 値は 11 g/dL 以上とするのが妥当ではないかと考えた.

一方, 上限値であるが, 2012 年に発表された KDIGO ガイドラインでは 12 g/dL としている²⁶⁾. 成人例では, Hb 値 12 g/dL 以上では死亡や重篤な心血管系イベントのリスクが高まるとの報告がなされているが, もともと基礎疾患として動脈硬化や心血管合併症の少ない小児例に当てはめることには問題があると思われる. 発達期にある小児では, 成長, 精神運動発達, 通園・通学, 学習・運動能力など, 成人とは異なる指標も考慮して目標 Hb 値を設定する必要がある²⁷⁻²⁹⁾. 実際, Hb 値 11 g/dL 未満, 11 g/dL 以上 12 mg/dL 未満, 12 g/dL 以上の 3 群で比較した場合, 健康状態, 身体機能などの QOL は Hb 値が高いほど良好であったとの報告がある⁶⁾. 現在もなお, 上限目標値設定に関するデータ (効果とリスク) が不足しているのが現状であり, 今回の改訂でも 2008 ガイドラインと同様に, Hb 値 11 g/dL を目標下限として, 患者背景を考慮し個別に決めていくのが妥当かと考えている.

なお, 腎性貧血治療の開始基準に関して, 2008 ガイドラインでは一律に Hb 値 11 g/dL 未満とされているが²⁵⁾, 今回の改訂では, 2012 年の KDIGO ガイドライン²⁶⁾と同様に, Hb 値のみならず患者個々の状態 (通園・通学状況や学習・運動能力など) を勘案して治療を開始するのが臨床上適切であると考えた.

2. 小児患者における鉄補充療法

- 1) ESA 製剤も鉄剤も投与されず目標 Hb 値が維持できない症例において, 血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合には, ESA 投与に先行した鉄補充療法を考慮する.
- 2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 血清フェリチン値 100 ng/mL 未満かつ TSAT 20% 未満の場合, 鉄補充療法を考慮する.
- 3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 以下のいずれの条件を満たす場合には鉄補充療法を考慮する.
 - ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合
- 4) 鉄補充療法を行う場合には鉄過剰にならないよう十分に注意する.

【解 説】

小児 CKD 患者は, ステージ早期から鉄欠乏に陥りやすいことが知られており⁸⁾, 腎性貧血治療では鉄の評価と適切な鉄補充療法が重要である. 小児腎性貧血患者における鉄補充療法の基準として, TSAT 20% 以下および血清フェリチン値 100 ng/mL 以下が, 2008 ガイドライン²⁵⁾, 2012 年の KDIGO ガイドライン²⁶⁾, そして 2012 年の KDIGO ガイドラインに対する KDOQI からのコメント⁹⁾で示されている. しかしながら, ESPN/ERA-EDTA レジストリーデータを解析した報告によれば, 小児透析患者の至適血清フェリチン値は 25~50 ng/mL ではないかとされている¹⁰⁾. さらに IPPN レジストリーからの報告でも, 小児 PD 患者では, 血清フェリチン値が 10~25 ng/mL の群で最も Hb 値が高かったとされている⁷⁾. 今回の改訂では, 成人での知見を参考に「血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合には, ESA 投与に先行した鉄補充療法を考慮する」, 「血清フェリチン値 100 ng/mL 以下かつ TSAT 20% 以下の場合には鉄補充療法を考慮する」とした. また, 「ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 鉄利用率を低下させる病態を認めず, 血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合には鉄補充療法を考慮する」とした. この提案は, TSAT 20% 未満で血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の症例では, 慢性炎症等の存在が想定されるため, 鉄剤投与開始前に病態を評価し, 補充療法の適否について慎重に判断する必要があることを意味しており, この点についても留意されたい. その詳細については本ガイドラインの「第 4 章 鉄の評価と補充療法」を参照していただきたいが, これらの見解に関しては今後小児でのさらなる検討が必要である.

小児腎性貧血治療における至適血清フェリチン値に関する研究はきわめて限られている. そのため, 血清フェリチン値の上限値に関して一定の見解は得られていないが, 一般的に, 血清フェリチン値の上限値は 500 ng/mL とする意見が多い³⁰⁾. さらに上述の ESPN/ERA-EDTA レジストリーデータを解析した報告¹⁰⁾および IPPN レジスト

リーデータを解析した報告⁷⁾では、血清フェリチン値を 200 ng/mL 以上にしても貧血改善効果は乏しかったとされている。また、貯蔵鉄が十分あるにもかかわらず鉄を補充した場合には、感染症の発症リスクを増大することが報告されているため、鉄剤を投与する場合には鉄補充療法の必要性に関する注意深い評価が大切である³¹⁾。

最後に、2008 ガイドライン²⁵⁾に示されているように、鉄剤は経口投与が原則ではあるが、経口投与が困難な例や吸収障害がみられる例、そして TSAT や血清フェリチン値が目標レベルに達しない場合には静注にて投与する。特に HD 患者の場合には、鉄剤静注投与の必要性とその有効性が報告されている。経口投与量は、鉄として 2~3 mg/kg 体重/日 (最大 6 mg/kg 体重/日) を分 2~3 投与する。鉄剤を静注する場合には投与直後のショックに対する注意が必要で、ゆっくり静注する。

3. 小児患者における ESA の投与方法 (投与経路や投与量)

- 1) ヒトリコンピナントエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の投与経路は原則皮下注とし、投与量は投与初期に 1 回 50~100 単位/kg 体重を週 1 回皮下投与する。貧血改善効果が得られた際には、維持量として 1 回 100~200 単位/kg 体重を 2 週に 1 回皮下投与する。
- 2) DA の投与経路は、皮下注もしくは静脈内投与とし、投与量は投与初期に、HD 患児に対して 1 回 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高 20 μg) を週 1 回静脈内に投与し、PD 患者および保存期腎不全患者に対しては 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高 30 μg) を 2 週間に 1 回、皮下または静脈内に投与する。貧血改善効果が得られた際には維持量として HD 患児に対しては週 1 回 5~60 μg を静脈内投与し、PD 患児および保存期腎不全患児に対しては 5~120 μg を 2 週間に 1 回皮下もしくは静脈内に投与する。貧血改善効果が維持される場合には、投与量の 2 倍量を開始用量として、HD 患児で 2 週に 1 度、PD 患児および保存期腎不全患児では 4 週に 1 度と投与間隔を延長できる。ただし最高用量は 1 回 180 μg である。

【解 説】

目標 Hb 値を達成・維持するための rHuEPO 必要量は、成人と小児では異なり NAPARTICS からのデータでは、低年齢児であるほど多量の rHuEPO が必要である¹¹⁾。これは、幼小児で rHuEPO のクリアランスが高いためと考えられている²⁹⁾。また、透析方法によっても rHuEPO の必要量は異なり、PD 患児のほうが HD 患児に比し投与量は少なくすむ²⁹⁾。rHuEPO 治療に際して、その半減期が短いため、頻回の皮下注もしくは静脈内投与が必要となることが問題である。実際に NAPRTCS の報告でも PD 患児の 55%、HD 患児の 85% が週に 2 回以上の投与を受けていると報告されており¹²⁾、目標 Hb 値の達成・維持のためには現行の rHuEPO 投与量・投与回数についてさらなる検討が必要である。

一方、欧米にて小児領域での DA の治療成績 (用量、投与回数、副作用など) が検討され、その有効性と安全性が報告されている^{13,14)}。特に DA の半減期は rHuEPO に比較して 3~4 倍長いことから投与回数の減少が得られたとされており^{13,14)}、痛みやコンプライアンス、家族の負担軽減などへの配慮が必要な小児において、わが国における適応拡大が待望されていた²⁵⁾。最近、本邦での小児 PD 患者¹⁵⁾および小児保存期腎不全患者、PD 患者、HD 患者¹⁶⁾に対する DA の効果と安全性が検討され、PD 患者では 88% が目標 Hb 値に達し、60% の症例で投与間隔を 4 週間に延長することが可能であったこと¹⁵⁾、保存期腎不全患者、PD 患者、HD 患者では全例目標 Hb 値を達成し、64.5% の症例で観察期間最終まで目標 Hb 値が維持可能であり、37.9% の症例で投与期間を 4 週間に 1 度に延長できたことが報告された¹⁶⁾。これらの結果を踏まえ、2013 年 9 月にわが国でも小児に対する DA 治療の適応が取得された。NAPRTCS のデータでは 2004 年以降、DA の使用症例が PD 患者で 21%、HD 患者で 19% 増加したと報告されている¹²⁾。

最後に、持続型 ESA 製剤として開発された CERA の治療成績は、小児領域においてもその用量、投与回数、副作用などが検討され報告されつつある^{17,18)}。投与回数の減少は成人領域と同様に医療スタッフの負担軽減や医療安全面の向上ばかりでなく、コンプライアンスの向上や家族への負担軽減など小児領域においてもその恩恵は大きいものと思われる。わが国では 2011 年に第Ⅲ相試験の結果が報告され¹⁹⁾、成人での透析施行中の腎性貧血に対して CERA の使用が 2011 年 7 月に承認されたが、本邦小児例での検討はなされていない。今後、わが国においても小

児への適応拡大にむけた取り組みが必要と考える。

4. 小児患者における ESA 低反応性について

- 1) ESA 低反応性の多くは絶対的あるいは機能的鉄欠乏状態による。鉄欠乏状態がみられない場合には、その原因を検索する必要があり、小児では慢性炎症、栄養障害、不適切な透析、副甲状腺機能亢進症、さらにノンアドヒアランスに留意する。

【解説】

ESA 低反応性は、小児患者においても認められ、NAPRTCS からのデータによれば、CKD ステージ 4 の患児において ESA 治療下で 20% 以上の症例が持続的に貧血であったとされている¹⁾。小児での検討では、慢性炎症や栄養障害、不適切な透析が ESA 低反応性に関与すると報告されている²⁰⁾。さらに IPPN レジストリーデータの解析によれば、目標 Hb 値に達成・維持できない危険因子として、血清フェリチン高値、慢性炎症、PTH 高値、低アルブミン血症、生体適合性の悪い PD 液使用、溢水状態、残存腎機能低下、透析量不足が報告された⁷⁾。このように適正な透析が ESA 反応性を維持するために重要であることが示されていると同時に、小児ではノンアドヒアランスにも留意する必要がある²⁷⁾。

なお、ESA 低反応性の詳細については、本ガイドラインの「第 5 章 ESA 低反応性」を参照していただきたい。

5. 小児患者における赤血球輸血

- 1) 成人の項に準ずる。

6. 小児患者における ESA の副作用と随伴症状

- 1) ESA の副作用としては、高血圧、血栓塞栓症、赤芽球癆 (pure red cell aplasia : PRCA) などがあり、小児においてもこれらの副作用の出現には注意すべきである。

【解説】

ESA 投与による高血圧の発症は小児透析患者においても約 30% と非常に高率であり、高用量の ESA 投与を受けていた患者で多い傾向にあったと報告されている²¹⁾。特に急速な Hb 値の上昇は高血圧を惹起することが小児例でも報告されているため²¹⁾、貧血改善速度を緩徐に保ち、血圧上昇に注意しながら徐々に貧血を是正する必要があり、高血圧患者ではより慎重な投与と観察が望まれる。

また、少数例ではあるが抗 EPO 抗体により PRCA を発症した症例がある²²⁾。ESA 投与の中止およびステロイドなどの免疫抑制薬投与により改善したとの報告^{23,24)}はあるものの、投与開始時には患者・家族にこうした副作用があること、しかし、まれな副作用であり治療の利益が大きく危険を上回るであろうことを十分説明することが求められる。

最近報告された IPPN からのデータによれば⁷⁾、Hb 値とは独立して週 6,000 単位/m²以上の高用量 ESA 投与例では有意に死亡リスクが高かったと示されているため、ESA に対する反応性が低下し ESA を繰り返し増量する場合には、注意深い患者の状態観察が必要である。

なお、ESA の副作用と随伴症状の詳細については、本ガイドラインの「第 6 章 ESA の副作用と随伴症状」を参照していただきたい。

文献

- 1) Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1699-1706.
 - 2) World Health Organization. Worldwide Prevalence of anemia 1993-2005: WHO Global Database on anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds). 2008.
 - 3) 田中敏章, 山下敦, 市原清志. 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日児誌* 2008; 112: 1117-32.
 - 4) Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055-62.
 - 5) Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149: 671-5.
 - 6) Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, et al. for the Council on Pediatric Nephrology and Urology of New York/New Jersey and the Kidney and Urology Foundation of Anemia: Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1017-23.
 - 7) Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, et al. for the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) registry: Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 665-76.
 - 8) Baracco R, Saadeh S, Valentini R, Kapur G, Jain A, Mattoo TK. Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2077-80.
 - 9) Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 849-59.
 - 10) van Stralen KJ, Krischock L, Schaefer F, et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3950-7.
 - 11) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Registry Report: <http://web.emmes.com/study/ped/annulrept/annlrept.html>: 2004.
 - 12) North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: (NAPRTCS)2011 Annual Dialysis Report (available <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annulrept2011.pdf>)
 - 13) Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1144-52.
 - 14) De Palo T, Giordano M, Palumbo F, et al. Clinical experience with darbepoetin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 337-40.
 - 15) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013; 27: 582-8.
 - 16) Hattori M, Uemura O, Hataya H, et al. The KRN321 Pediatric Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 634-41.
 - 17) Cano F, Alarcon C, Azocar M, et al. Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1303-10.
 - 18) Wedekin M, Ehrich JH, Pape L. Effective treatment of anemia in pediatric kidney transplant recipients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 329-33.
 - 19) 渡邊有三, 伊丹儀友, 橋本史生, 他. 血液透析中の腎性貧血患者を対象とした C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) 静脈内投与による貧血改善効果の検討—第Ⅲ相臨床試験—. *薬理と治療* 2011; 39: S21-S30.
 - 20) Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 571-9.
 - 21) Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 143-7.
 - 22) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Eng J Med* 2004; 351: 1403-8.
 - 23) Verheist D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1768-71.
 - 24) Andrade J, Taylor PA, Love JM, Levin A. Successful reintroduction of a different erythropoietin-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2548-51.
- 【参考資料】**
- 25) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.

- 26) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 279-335.
- 27) Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1493-505.
- 28) Atkinson MA, Furth S. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 635-41.
- 29) Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209-19.
- 30) Bamgbola O. Resistance to erythropoietin-stimulating agents: etiology, evaluation, and therapeutic considerations. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 195-205.
- 31) Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329-35.

第 9 章 腎移植患者の移植後貧血

1. 『移植後貧血』の診断と基準

- 1) 移植後貧血 (post transplant anemia : PTA) の診断基準値として Hb 値を用い、その基準値は、成人男性で Hb 値 13 g/dL 未満、成人女性で Hb 値 12 g/dL 未満である。
- 2) 移植後貧血の原因は、移植腎機能、拒絶反応、感染症、鉄欠乏、免疫抑制薬による骨髄抑制など多岐にわたる。このため貧血治療の開始前にこれらの原因検索と加療を十分に行う。
- 3) 移植後貧血の治療は、移植後維持期 (移植後 6 か月以降) を主な対象とする。

【解説】

腎移植患者数は、腹膜透析患者総数を超えて年間 1,600 例以上にまで増加している³³⁾。腎移植医療は、わが国の腎代替医療として確立しており、今回の腎性貧血治療のガイドライン改訂に加えられることになった。移植患者における目標 Hb 値をはじめて策定するにあたり、CKD の自然歴を外科的に回復させる特殊性から、まず腎移植後の貧血を診断すべき時期と基準値について、その疫学を中心に調査をした。

移植後貧血 (post transplant anemia : PTA) の定義は、WHO の貧血の定義と同様に、成人男性で Hb 値 13 g/dL 未満、成人女性で Hb 値 12 g/dL 未満としている論文が多く¹⁻⁸⁾、米国移植学会ガイドライン (移植後貧血)³⁴⁾もこの定義を採用している。CKD に加えて免疫抑制状態が加重される移植患者においては、腎性貧血とは異なった貧血の病態が存在するため、文献上の基準値を今回は採用することとした。

移植後早期 (移植後 6 か月以内) の PTA の原因には、透析期の腎性貧血を基本として周術期の出血が加わり、術後は比較的大量に使用される免疫抑制薬の骨髄抑制や鉄欠乏、遅発性の移植腎機能発現、頻回の採血、鉄欠乏などがある。移植後維持期 (移植後 6 か月以降) の貧血は、感染症、拒絶反応による炎症および移植腎機能障害、免疫抑制薬、降圧薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬 : ACE-I, アンジオテンシン受容体拮抗薬 : ARB)、鉄欠乏、溶血、悪性腫瘍が原因とされる。また感染症の中で Parvovirus B19 が、移植後の赤芽球癆を惹起する⁹⁾。全経過を通じて、免疫抑制薬では特に核酸合成阻害薬 (ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ミゾリビン) が骨髄抑制をきたす¹⁾。これら多岐にわたる貧血の原因をまず鑑別して、可逆性因子があれば、ESA 治療に先行してその加療を進めることが重要である。エリスロポエチンの産生低下が主体である腎性貧血とは区別すべき特殊性において、移植後腎性貧血ではなく、腎移植患者における移植後貧血 (post transplant anemia) という名称を今回用いた。この移植後貧血において、内因性エリスロポエチン濃度と貧血の相関関係は存在しないといわれている¹⁴⁾。

移植後早期 (移植後 6 か月以内) の貧血は、死亡や心血管障害のリスクになり、移植腎の喪失と相関するが^{5,10)}、KDIGO³⁵⁾でも欧州ガイドライン : EBPG (Expert Group on Renal Transplantation, 2002)³⁶⁾でも、移植前に使用していた ESA の移植後の中止、継続、再開について記載がない。また観察研究¹¹⁾においても、RCT¹²⁾においても移植後早期の ESA による貧血治療は移植腎予後には影響せず、さらに移植後 8~12 週で貧血は正常化することが多く、この時期は貧血治療よりも拒絶反応や感染症を誘発させない適切な免疫抑制を維持することが重要である。

一方、移植後維持期 (移植後 6 か月以降) の貧血は、移植患者の 30~40% と高率にみられ¹³⁾、移植後経過の中で継続して存在する。PTA の有病率は、献腎と生体腎で差異はなく^{4,6)}、性差も少なく、CKD ステージを合わせた保存期腎不全患者の 10 倍である¹³⁾。また腎機能が悪いほど、移植患者での貧血有病率は非移植患者に比して大きい。

移植後貧血の数々の臨床疫学研究はこれら移植後維持期の貧血を対象に行われており^{1,4,6,13,14)}、本ガイドラインにおける貧血の対象も移植後維持期を基本として設定することとした。

CQ9. 『移植後貧血』 において維持すべき目標 Hb 値は何か？**ステートメント 9**

- 1) ESA を投与する腎移植患者の場合、移植後維持期の貧血治療として維持すべき目標 Hb 値は 13 g/dL 未満を提案する。(2D)
- 2) ESA を投与する腎移植患者の場合、実際の診療においては個々の症例の病態に応じ、上記 Hb 値を参考に目標 Hb 値を定め治療することを提案する。(2C)

【解 説】

移植後維持期に対する ESA 使用の代表的な臨床研究は、2009 年の後ろ向き観察研究と 2012 年の RCT の二つがある。後ろ向き観察研究⁷⁾では、1,794 人の移植患者を移植日を基準として ESA 使用群と非使用群に分けて平均 5 年半の経過観察をした。その結果 Hb 値 12.5 g/dL を低リスクの reference level として、ESA 使用患者では、14 g/dL 以上での Hb 値上昇による有意な死亡リスク増加があり、ESA 非使用患者ではこの影響がなかったことから、従来の大規模研究同様に ESA の副作用に帰着した結果と考えられる。また、この解析では、ESA 未使用の群を対照群として ESA 使用患者の死亡のハザードリスクを検討しているが、これによると概ね Hb 値 13 g/dL を超えると死亡リスクが 1 以上になることから、移植後貧血の ESA 治療の目標値は Hb 13 g/dL を超えない範囲に存在すると考えられた。本研究は、移植後に ESA を新たに使用せねばならなくなった ESA 非使用症例 (989 例中 284 例) も ESA 使用症例として計上され、ESA 総使用量や ESA 有無による 2 群の腎機能も記されていない。これら limitation のある中での、spline curve 解析であり、Hb 値 13 g/dL を正確に目標値と読み取ることはできない。

前向き研究の CAPRIT 研究¹⁵⁾は、フランスの多施設 RCT による移植維持期の ESA 治療介入調査である。125 例の鉄欠乏でない移植後貧血症例が対象であった。目標 Hb 値を高 Hb 値群 (13~15 g/dL : 到達平均 Hb 値は 13 g/dL) と低 Hb 値群 (10.5~11.5 g/dL : 到達平均 Hb 値は 11 g/dL) に分けて、2 年間の経過観察を行った。その結果、高 Hb 値群は有意に GFR が高く維持された。このとき高 Hb 値群の到達 Hb 値は 13 g/dL であったことから、Hb 値 13 g/dL を ESA 治療の目標値上限と考えた。本研究は前向き RCT であるが、エンドポイントは GFR の維持であり、短期間 (2 年間) の観察にすぎず、移植後貧血の目標 Hb 値の根拠とするエビデンスレベルは弱い。

上記の後ろ向き、前向き研究の対象移植患者は活動性の高い比較的若年者である。わが国では欧米との違いとして、長い透析歴からの腎移植が特徴的で、特に献腎移植においては平均待機期間が 15.4 年である (日本移植学会ファクトブック)³³⁾。わが国において低リスクと考えられる先行的腎移植を含む 10 年以内の透析歴からの移植において¹⁶⁾、より高い Hb 値が QOL を改善するうえで必要と想定される場合もある。よって透析歴による腎移植後の死亡リスク^{16~18)}、あるいは糖尿病の有無による腎移植後の死亡リスク¹⁹⁾などの個人リスクによる貧血治療の層別化を試みたが、現時点では、層別化を行うに有用なエビデンスはなく、一定の目標値設定にとどめることとした。さらに移植患者の特性として、拒絶反応は慢性炎症であり、免疫抑制薬の存在下では目標 Hb 値の上限に達することが現実には困難なことが多い。したがって実際の診療においては、透析歴、末期腎不全に至った原疾患、個々の症例の自覚症状、心血管合併症、移植腎機能低下、免疫抑制薬の投与量を含む各病態に応じ、ESA を投与する場合の目標 Hb 値を定め治療することを提案した。

CQ10. 『移植後貧血』 において貧血治療の開始基準は何か？**ステートメント 10**

- 1) 移植後維持期の患者の場合、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で貧血治療を開始することを提案する。(2D)
- 2) 臨床的に回避できない場合を除き、赤血球輸血療法による不要な抗体産生 (同種感作による拒絶反応惹起) を避けることを推奨する。(1C)

【解 説】

移植患者の特徴として、Hb 下限値設定には輸血回避という側面が存在する。移植後透析再導入例では重症貧血例が多く、やむを得ない輸血療法の結果、拒絶反応を惹起する不要な抗体産生（感作）をきたすことが二次移植成績の大きな妨げになる。移植が予定されている保存期 CKD、透析患者も同様で、輸血を可及的に回避すべきである。特に 2 回以上の経産婦、過去の腎移植例では、赤血球輸血療法後の HLA 感作のリスクは高い²⁰⁾。このため、Hb 下限値の高め設定も考慮されるべきであろうが、臨床的に要否が判断されるべき輸血療法がどの Hb 値で不要になるというコンセンサスはない。保存期 CKD 大規模研究である TRAET 試験では平均 Hb 値 10.6 g/dL の placebo 群で輸血率は上昇することがわかっており³⁷⁾、平均 Hb 値 12.5 g/dL の ESA 投与群で輸血頻度は 10% 減少した。このときの placebo 群は Hb 値 9 g/dL 未満で ESA による rescue 治療が開始されていたが、輸血を避ける意味では、この Hb の下限値 (9 g/dL 未満) に及んでから貧血治療を開始することは現実的でない。

前述の前向き研究の CAPRIT 研究¹⁵⁾において、低 Hb 値群 (n=59) での輸血を要した患者は 5 名、高 Hb 値群 (n=61) では 1 名であった。このときの高 Hb 値群の到達 Hb 値は 13 g/dL、低 Hb 値群では到達 Hb 値 11 g/dL であり、少なくとも下限値設定は輸血回避の側面から 11 g/dL 以上を目標とすべきであろう。ほかの観察研究においても、Hb 値 11 g/dL 未満を移植腎喪失および死亡のリスクとしており^{5,10,21,22)}、輸血回避および移植腎喪失・死亡リスク回避の観点から Hb 値 11 g/dL 未満を貧血治療の開始基準とした。

なお、輸血療法はいかなる Hb 値にも依存せず、移植後のさまざまな合併症の経過（消化管出血、悪性腫瘍など）の中で貧血の臨床症状により適切に選択されていくべきである。

2. 『移植後貧血』における鉄補充療法について

1) 鉄の評価と補充療法は、第 4 章に準ずる。

【解 説】

移植後早期の PTA のなかで、鉄欠乏性貧血は最もよくみられる病態である²³⁾。特に移植直後は手術侵襲による出血に加え、透析期の鉄補充も中断されることが多く、これに入院中の採血性鉄欠乏が加わる。また移植後の内分泌環境の変化にて、女性では月経再開がみられて、鉄欠乏性貧血が顕在化する。鉄代謝に関して定期的な評価が必要である。

近年のカルシニューリン阻害薬 (CNI) に代わって、mTOR 阻害薬 (mTORi) のエベロリムスが登場した。同じ mTORi のシロリムスでは、メタ解析において、CNI よりも貧血を惹起することがわかっている²⁴⁾。その機序として鉄欠乏（ヘプシジンとの相互作用としての鉄吸収抑制）を介して小球性貧血になるといわれており²⁵⁾、わが国で上市されているエベロリムスも小球性貧血になることが報告されている²⁶⁾。

鉄の評価はほかの CKD 同様に PTA においても重要である。感染症や拒絶反応などによる炎症性環境の中で、TSAT や血清フェリチン値の有用性は疑問視されるが、実際の鉄代謝マーカーとして、移植領域でもほかの CKD 同様の基準にて用いられている^{27,28)}。なお PTA に対する鉄補充方法は、経口でも静脈注射でもその効果に違いはないと報告されているが²⁹⁾、その投与方法は本ガイドラインの「第 4 章 鉄の評価と補充療法」を参照していただきたい。ただし、感染症を惹起する可能性のある鉄投与に関して、CKD と CKD-T を同様に扱ってよいかに関しては、今後の検討が待たれる。

3. 『移植後貧血』における ESA の投与方法

- 1) ESA の投与方法は皮下注射が主に用いられる
- 2) ESA の投与経路、投与量は、第 3 章に準ずる。

【解説】

移植後維持期において高度の貧血（男性 Hb 値 11 g/dL 以下，女性 Hb 値 10 g/dL 以下）を有する移植後患者であっても，約 10～20% しか ESA が使用されていない現状がある^{1,6,7)}。欧米の腎移植ガイドラインでは ESA 使用についての記載は限局的であるが^{34～36)}，可逆的要因および絶対的鉄欠乏の双方がない状態を確認後，貧血治療が必要な場合，ESA 使用を検討すべきである。移植医療は社会復帰を前提としており，外来における ESA 皮下注射が基本になる。このため長時間作用型の DA³⁰⁾や CERA³¹⁾の皮下注が用いられることが多い。ESA の投与方法の実際は本ガイドラインの「第 3 章 ESA 投与方法—投与経路，投与量—」を参照していただきたい。

4. 『移植後貧血』における ESA 低反応性について

1) 多元的要因をもつ移植後貧血では，ESA 低反応性がみられた場合，原因検索とその加療を先行すべきである。

【解説】

DA の PTA における報告では，標準的な用量（0.75 μg/kg：2 週間に 1 回投与）を 3 か月間使用したところ，全体の 68% が比較的 EPO 低反応性貧血の状態であったという³⁰⁾。このとき ESA 治療に低反応の患者特徴として，移植腎機能低下や新たに生じた鉄欠乏が指摘されている。初期の ESA 加療において，至適な投与量にもかかわらず，Hb 基礎値からの増加がない場合は ESA 低反応の可能性がある。この低反応においては，移植患者においても心血管リスクおよび死亡の強力な予測因子であることがわかっている³²⁾。多元的要因をもつ PTA では，ESA 低反応性がみられた場合，原因検索とその加療を先行すべきである。

文献

- 1) Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in kidney transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003; 3: 835-45.
- 2) Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2368.
- 3) Kadambi PV, Javadi B. Cardiovascular diseases in kidney transplant recipients: the role of anemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 328.
- 4) Zadrzil J, Horak P, Horcicka V, Zahalkova J, Strebl P, Hruba M. Endogenous erythropoietin levels and anemia in long-term renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 108-16.
- 5) Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7: 818.
- 6) Unal A, Sipahioglu MH, Akcakaya M, et al. An underappreciated problem in renal transplant recipients: Anemia. *Transplant Proc* 2008; 40: 1399-403.
- 7) Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4018.
- 8) Molnar MZ, Muksi I, Macdougall IC, et al. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: c127-34.
- 9) Capenko S, Lozireva S, Folkmane I, Bernarde K, Rosentals R, Murovska M. Anemia as a complication of a parvovirus B infection in renal transplant recipients. *Medicina* 2012; 48: 299-304.
- 10) Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, et al. Impact of anemia after renal transplantation on patients and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1168.
- 11) Mohiuddin MK, El-Asir L, Gupta A, et al. Perioperative erythropoietin efficiency in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 132-4.
- 12) Martinez F, Kamar N, Pallet N, et al. NeoPDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1695-700.
- 13) Chadban S, Baines L, Polkinghome K, et al. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced

- kidney function. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 301-9.
- 14) Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2000-6.
 - 15) Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al.: CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360-8.
 - 16) 石橋道男. 生体腎および献腎移植の成績におよぼす透析期間の検討. *移植* 2012; 47: 205-18.
 - 17) Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg A, McDonald SP. Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. *Transplantation* 2006; 82: 1046-50.
 - 18) Goldfarb AG, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75.
 - 19) Tsai JP, Lian JD, Wu SW, et al. Long term impact of pretransplant and posttransplant diabetes mellitus on kidney transplant outcomes. *World J Surg* 2011; 35: 2818-25.
 - 20) Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-7.
 - 21) Winkelmayer WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559-66.
 - 22) Lorenz M, Winkelmayer WC, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anaemia after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(Suppl. 3): 89-94.
 - 23) Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, et al. Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function. *Transplant Proc* 2014; 46: 496-8.
 - 24) Webstar AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and evelolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234-48.
 - 25) Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D. Anaemia, microcytosis and sirolimus-is iron the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1667-75.
 - 26) Sanchez Fructuoso A, Calvo N, Moreno MA, Giorgi M, Barrientos A. Study of anemia after late introduction of everolimus in the immunosuppressive treatment of renal transplant patients. *Transplant Proc* 2007; 39: 2242-4.
 - 27) Zheng S, Coyne DW, Joist H, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transplant Int* 2009; 22: 434-40.
 - 28) Przybylowski P, Malyszko J, Glowinska I, Malyszko J, Kozłowska S, Mysliwiec M. Prevalence of iron deficiency in heart and kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2011; 43: 3885-7.
 - 29) Mudge DW, Tan KS, Miles R, et al. A randomized controlled trial of intravenous or oral iron for posttransplant anemia in kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 822-6.
 - 30) Prospective Protocol-Based Trial of Darbepoetin Alfa Therapy to Correct the Early Anemia Following. Pankewycz O, KuA Renal Transplantation 2010. 2010; 42: 3537-41.
 - 31) Sanchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Torregrosa JV, et al. Anemia control in renal transplant recipients receiving continuous erythropoietin receptor activator (CERA) treatment: The anemia Trans study. *Adv Ther* 2012; 29: 979-91.
 - 32) Costa NA, Kshirsager AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplant erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation* 2013; 96: 807-13.

【参考資料】

- 33) 日本移植学会ファクトブック (日本移植学会 <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>)
- 34) Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(Suppl. 15): S1-86.
- 35) Kasiske BL, Zeier MG, Craig JC, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl. 3): S1-155.
- 36) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 9.1. Haematological complications. Anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 4): 48-9.
- 37) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.