

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」

2008 JSDT

“Guideline for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease”

序

腎性貧血は、腎不全患者、特に透析患者の合併症の中でも、克服すべき最大の課題の1つであったが、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) の開発により解消された感を抱いた。わが国でも1990年に透析患者に使用が可能となり、直ぐに約80%の患者に使用され、画期的な効果を発揮したことは記憶に古くない。さらに1994年には保存期慢性腎不全 (ND) 患者に適応が拡大され、腎不全の進行抑制、QOLの改善などさまざまな好影響が報告されるとともに、透析導入時の輸血も激減し、透析導入後の生命予後にも好影響を及ぼしていることが報告されている。

一方で、目標ヘモグロビン (Hb) 値や、併用する鉄剤の使用基準など、新たな問題が提起され、これを解消する目的でさまざまな臨床試験が行われ、これらを基にしたガイドラインが世界中で策定されてきた。大半のガイドラインがほぼ同様の研究成果を引用しているにもかかわらず、作成されたガイドラインは国や地域によって差がある。また、全てのガイドラインがHD、PD、ND患者をほぼ同様に扱っている。

2001年には、わが国でもガイドライン作成の気運が高まり、下条文武委員長の基にガイドライン作成ワーキンググループ (WG) が組織された。まず、すでに作成されている欧米のガイドライン、その基となったエビデンスを評価するとともに、わが国のエビデンスが検索された。しかし、わが国に引用するに足るエビデンスはほとんどないことから、欧米のガイドラインをそのまま用いることも提案された。一方で、HD患者に関しても欧米の透析方法や採血方法がわが国と異なることに驚き、そのままの応用をとどまった。また、Hb値がHD前後で著明に変動するHD患者と、PDやND患者を同様に扱って良いのか、との議論も戦わされ、HD患者のみを対象とすることに決定された。また、WGが独自にHD患者に関するエビデンスを作成するという提案がなされた。これは従来のガイドライン作成の手法とは異なるものの、わが国独自のガイドライン作成には他に手段がないことから受け入れられた。そこで検討されたのが、わが国で毎年日本透析医学会が行っている統計調査である「わが国の慢性透析療法の現況」(以下、統計調査)の解析結果である。これらの検討を踏まえ、難産の末、ようやく2004年に「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」が誕生した。

翌年2005年12月には、2004年版ガイドラインの見直し、他の病態における腎性貧血治療ガイドライン作成を目指して、第二次WGが編成されることとなり、私が委員長に指名された。直ちに第一次WGの委員の大半に留任をお願いし、ND、PD、小児患者をも対象とするため、日本腎臓学会、日本腹膜透析研究会、日本小児腎臓病学会を代表する委員も新たに指名し、12月に初会合を持ち、各担当を決定した。発足直後の2006年1月に米国のKDOQIガイドライン作成委員との会合において、われわれが日常診療に当たる患者と米国で行われた大規模臨床研究などの対象患者の背景の違いを改めて認識した。そこで基本方針として、第一次WGと同様、可能な限りわが国のエビデンスを重視することとした。

以後、文献検索やWG委員相互の連絡を開始し、13回の委員会、その他の会合を経て、2008年6月の医学会学術集会・総会で大枠を披露するに至った。

振り返るとこの間に、2006年4月にはrHuEPOの包括化、2006年5月KDOQIガイドライン改訂、2006年10月ND患者を対象とした大規模介入試験であるCREATE、CHOIR studyの結果報告、2006年11月FDAの勧告、2007年7月ダルベポエチンアルファの市販、2007年7月KDOQIガイドライン再改訂、2007年9月FDAの公聴会および資料の公開、利益相反の問題などさまざまな出来事があった。

このような状況においても、足下を崩すことなく、当初のスタンスで粛々と作業を進め、医学会ホームページ掲載、公聴会による意見具申を経て完成に至った。また、終盤になって、引用論文などのエビデンスレベルや推奨レベルを記載すべきとの指摘を受け、妥当との見解で一致し、急遽エビデンスレベ

ルと推奨度の作成を行った。エビデンスレベルと推奨度の決定に関しては委員間でも多くの議論があった。診療ガイドライン作成時のエビデンスの評価は、研究デザインの視点からはデータ統合型研究が最もレベルが高く、ついで介入研究、観察研究、専門家の意見とされることが一般的である。しかし、慢性腎不全患者は大規模臨床試験から除外されることが多く、治療法に関するシステマティックレビューはおろか無作為比較研究自体が欧米でも少なく、さらに日本人を対象とした研究はきわめて少ない。こうした中で、現場の医療スタッフが最善の治療を提供しようとする際の臨床的根拠として、現時点では日本透析医学会の統計調査報告などがもつ臨床的意義は高いと考えた。観察研究である日本透析医学会の疫学研究を高く位置づけたこと、エビデンスレベルの分類等に関しては異論があるかもしれないが、エビデンスレベル、推奨度に関しては将来の改訂にむけての課題としたい。

推奨レベルを判りやすいように、積極的推奨、推奨、意見の3段階に日本語で表示した。

欧米のガイドラインと対比して本ガイドラインの独自性を挙げるとすれば、以下の4点である。

1. HDとPD、ND患者の目標Hb値を別個に提案した。
2. 腎性貧血の定義を、腎機能（糸球体濾過量；GFR）の低下のみに帰することなく、腎障害に伴う内因性エリスロポエチン産生障害とした。この結果、GFRが高値でも腎性貧血と診断されるため、NDを保存期慢性腎不全から保存期慢性腎臓病に表現を変更した。
3. 目標Hb値の設定などに当たっては、可能な限りわが国のエビデンスを重視した。
4. 鉄剤の投与に関して、欧米のエビデンスを勘案しながらも、鉄過剰投与によるマイナス面を重視した。

わが国のエビデンスを重視した背景には、欧米で行われた大規模研究の対象患者背景、特に心・血管合併症の有病率などが、われわれが日常診療に当たる患者と著しく異なっている点が挙げられる。特にND患者の目標Hb値の設定の際に大きなインパクトとなったCHOIR研究の対象患者に関して、わが国で進行中の末期腎不全患者の疫学研究の結果と比較したエビデンスを作成し論文化した。

以上のように変則的なガイドライン作成手法となったが、大きな批判を受けることなく、日本の臨床専門医の先生方に受け入れられたものと確信するとともに、慢性腎臓病患者診療に携わる一般医家にも有効に活用されることを願っている。しかし、実診療における治療方針は患者個々の病態や背景因子を勘案して、主治医の裁量によって決定されるものであり、本ガイドラインがその治療方針の策定に活用されることを期待するが、医師の裁量を拘束するものではない。また、本ガイドラインは、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものでもない。

本ガイドライン作成に当たった各委員はもとより、助言を頂いた日本血液学会の先生方、さまざまなご意見を頂いた各位に感謝したい。

本ガイドラインを基に、わが国での引用に値するエビデンスの作成が望まれる所であり、その結果を踏まえ、ガイドラインがさらにバージョンアップされることを望む次第である。

2008年9月

第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ委員長
椿原美治

日本透析医学会 第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ委員名簿

委員長	椿原美治	大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
副委員長	西 慎一	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学
委員・学術委員会委員長	秋葉 隆	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
委員・ガイドライン作成小委員会委員長	平方秀樹	福岡赤十字病院腎臓内科
委員	井関邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
委員	窪田 実	貴友会王子病院腎臓内科
委員	栗山 哲	東京都済生会中央病院腎臓内科
委員	小松康宏	聖路加国際病院腎臓内科
委員	鈴木正司	信楽園病院腎内科
委員	中井 滋	藤田保健衛生大学医療科学部臨床工学科
委員	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科
委員	馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター
委員	平松 信	岡山済生会総合病院腎臓病センター
委員	山本裕康	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
委員・監修	別所正美	埼玉医科大学医学部血液内科
オブザーバー	秋澤忠男	昭和大学医学部腎臓内科

(敬称略 アイウエオ順)

委員会・中間報告会など開催記録

第1回委員会	平成17年12月9日
第2回委員会	平成18年3月10日
第3回委員会	平成18年6月15日
第4回委員会	平成18年11月24日
第5回委員会	平成19年2月2日
第6回委員会	平成19年4月4日
第7回委員会	平成19年5月30日
第8回委員会	平成19年11月14日
第9回委員会	平成20年1月9日
第10回委員会	平成20年2月7日
第11回委員会	平成20年2月16日
第12回委員会	平成20年4月21日
第13回委員会	平成20年5月26日
第51回日本透析医学会学術集会	透析医学会スペシャルセッション 平成18年6月25日 横浜
第52回日本透析医学会学術集会	透析医学会コンセンサスカンファレンス 平成19年6月16日 大阪
ガイドライン案を透析医学会ホームページに掲載	平成20年1~2月
ガイドラインに対する公聴会	平成20年2月16日 東京
理事会にて承認	平成20年3月14日
第53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 平成20年6月22日 神戸

1. ガイドライン枠内の文章に関する推奨レベル

積極的推奨：行うことを強く推奨する

推奨：行うことを推奨する

意見：委員会の意見として推奨する

2. 解説文における推奨に用いた文献や、引用文献などのエビデンスレベルの評価の定義 レベル A

- a. システマティックレビューやメタアナリシス
- b. RCT
- c. 日本透析医学会の統計調査の疫学結果
- d. 米国 KDOQI ガイドラインでの Strong Recommendation, 欧州のガイドライン (EBPG) での evidence level A に相当

レベル B

- a. いくつかの前向き, オープン試験あるいはコホート研究
- b. 日本透析医学会の統計調査の後ろ向き統計解析調査
- c. その他の統計調査, 海外の大規模統計調査
- d. KDOQI ガイドラインの Moderately Strong Recommendation, EBPG での evidence level B に相当

レベル C

- a. 保険診療上の制約, 症例報告, 臨床経験, 後ろ向きコホート, 医薬品添付文書, 非臨床研究
- b. KDOQI ガイドラインの opinion, EBPG での evidence level C に相当

なお, 1. 2. とともに, 日本人を対象とした臨床試験結果や, 調査報告を含む場合には, 「※」をつけて標記した.

☆枠内の推奨レベルは解説文に引用した文献などを基に委員会で論議して決定したものであり, 解説文のエビデンスレベルと必ずしも一致するものではない.

目 次

序	663
略語集	668
第 1 章 腎性貧血の診断と基準および治療	671
第 2 章 ESA 療法の目標 Hb 値および投与開始基準	675
第 3 章 鉄の評価と補充療法	684
第 4 章 ESA の投与方法—投与経路, 投与量—	690
第 5 章 ESA 低反応性 (抵抗性)	694
第 6 章 慢性腎臓病患者への輸血	698
第 7 章 ESA の副作用と随伴症状	700
第 8 章 小児患者の腎性貧血治療ガイドライン	703
おわりに	707
参考文献	708

略語集

文中および表中の略語一覧

ACD : anemia of chronic disease	慢性疾患に伴う貧血
ACE : angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACORD : Anemia CORection in Diabetes trial	糖尿病における貧血是正の効果 : 臨床試験 (文献 47)
AIDS : acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
Alb : albumin	アルブミン
BUN : blood urea nitrogen	血液尿素窒素
BW : body weight	体重
CABG : coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
Ccr : creatinine clearance	クレアチニクリアランス
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.)
CHOIR : Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency study	腎不全患者における貧血改善の予後改善効果 : 臨床試験 (文献 18)
CI : confidence interval	信頼区間
CKD : chronic kidney disease	慢性腎臓病
CPGs : clinical practice guidelines	診療ガイドライン
CPRs : clinical practice recommendations	推奨される診療内容
Cr : creatinine	クレアチニン
CRDAC : Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee	心血管障害および腎障害に用いる薬物 監視委員会
CREATE : Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoetin Beta study	エポエチンベータの早期使用による心 血管障害の危険度減少 : 臨床試験 (文 献 41)
CRP : C reactive protein	C 反応性蛋白
DA : Darbepoetin-alfa	ダルベポエチンアルファ
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
EPPWG : European pediatric peritoneal dialysis working group	欧州小児腹膜透析ワーキンググループ

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
HDF : hemodiafiltration	血液透析濾過
Ht : hematocrit	ヘマトクリット
IL-6 : interleukin 6	インターロイキン 6
ITT : intention to treat	全数解析
JET study : JAPAN Erythropoietin Treatment Study for Target Hb and Survival	エポジン注 維持血液透析特定使用成績調査 (文献 27)
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
MHC : major histocompatibility complex	主要組織適合複合体
NAPRTCS : North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study	北米小児腎移植共同研究
ND : non-dialysis	保存期慢性腎臓病
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
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey	国立 (米国) 保健と栄養実態調査
NHCT study : Normal Hematocrit study	ヘマトクリット正常化の効果：臨床試験 (文献 39)
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
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
rHuEPO : recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
RR : relative risk	相対危険度
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
TIBC : total iron binding capacity	総鉄結合能
TNF- α : tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TP : total protein	総蛋白
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
USRDS : United States renal data system	米国腎疾患患者登録機構
WBC : white blood cell	白血球

第 1 章 腎性貧血の診断と基準および治療

- 1) 健常人の生理的なヘモグロビン (Hb) 値は年齢, 性, 人種などにより異なる. 従って貧血の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 (表 1-1).
- 2) 貧血の診断基準値としては Hb 値を用いるべきである (積極的推奨).
- 3) 貧血の診断に際しては, 貧血をきたすさまざまな疾患を鑑別する必要がある. その際, 平均赤血球容積 (MCV) による分類が有用である (意見).
- 4) 腎性貧血の主因は腎障害に伴うエリスロポエチン (EPO) の産生低下であり, これ以外に貧血の原因疾患が認められない時に初めて診断される. 保存期慢性腎臓病 (ND) 患者では血中 EPO 濃度の測定が有用なことがある (意見※).

1. 一般的な貧血の診断基準

日本人における貧血の診断基準値は, 成人男性では Hb 値 < 13.5 g/dL (ヘマトクリット (Ht) 値 < 40%), 成人女性では Hb 値 < 11.5 g/dL (Ht 値 < 35%) である (推奨※).

1) 貧血の定義

貧血は疾患名でなく, 血液単位容積中の Hb 量が減少した状態と定義される. Hb は各組織へ酸素を運搬する役割を有しているため, 貧血になると組織への酸素供給が低下し, 生体機能は貧血の程度に応じてさまざまな影響を受けることになる.

2) 診断基準

健常な日本人を対象とした測定結果に基づいた貧血の数値的診断基準を記載した教科書は少ないが, 一定の基準によって健常と判断された日本人の Hb 値, Ht 値に基づき, 平均値 - 2 SD (標準偏差) を貧血の診断基準値とした場合の数値を表 1-1 および表 1-2 に示した^{1,2)} (レベル B※). 表に示すように, 貧血の診断基準値は男性と女性, 年齢層により相違が認められる. 腎性貧血治療に関する欧州 (EBPG)³⁾ や米国 (KDOQI)⁴⁾ の腎性貧血治療ガイドライン (以下欧米のガイドラインと略) に記載されている欧米人の一般的な貧血の診断基準値を表 1-3 に掲載した.

本邦における「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 2004 年版 日本透析医学会」(以下 2004 年版ガイドライン) でも⁵⁾, 診断基準値が設定されたが, 根拠とされた値の改訂に伴い, 表 1-1, 表 1-2 に改訂した. 示される年齢別のわが国の診断基準値は 60 歳以上の年齢層においては, 男女とも欧米の診断基準値より低い傾向にある.

現在一般に行われている自動分析機による検血検査では, 赤血球数, Hb 値, MCV が実測値であり, 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り変化することがあり Ht 値も変動しうるため³⁾ (レベル A), 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.

表 1-1 日本人の Hb 値と貧血の診断基準値

		(三輪血液学第3版) ¹⁾		(理科年表) ²⁾	
		19-60 歳	60-69 歳	70-79 歳	
男性	Mean ± SD	15.3 ± 0.9	13.8 ± 0.9	13.5 ± 1.2	g/dL
女性	Mean ± SD	13.3 ± 0.9	12.5 ± 1.0	12.2 ± 0.9	g/dL
男性	Mean - 2 SD 診断基準値	13.5	12.0	11.1	g/dL
女性	Mean - 2 SD 診断基準値	11.5	10.5	10.4	g/dL

表 1-2 日本人の Ht 値と貧血の診断基準値

		(三輪血液学第3版) ¹⁾		(理科年表) ²⁾	
		19-60 歳	60-69 歳	70-79 歳	
男性	Mean ± 2 SD	45.0 ± 2.5	42.0 ± 2.8	40.9 ± 3.6	%
女性	Mean ± 2 SD	40.0 ± 2.5	37.6 ± 3.1	36.9 ± 2.9	%
男性	Mean - 2 SD 診断基準値	40.0	36.4	33.7	%
女性	Mean - 2 SD 診断基準値	35.0	31.4	31.1	%

表 1-3 EBPG³⁾ならびに KDOQI⁴⁾の貧血診断基準

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

表 1-4 貧血の鑑別診断

小球性	鉄欠乏性貧血, 慢性疾患に伴う貧血, 鉄芽球性貧血, サラセミア, 無トランスフェリン血症
正球性	腎性貧血, 溶血性貧血, 再生不良性貧血, 赤芽球癆, 骨髓異形成症候群, 慢性疾患に伴う貧血, 白血病
大球性	腎性貧血, 巨赤芽球性貧血 (ビタミン B ₁₂ 欠乏, 葉酸欠乏), 肝障害, 甲状腺機能低下症, 再生不良性貧血, 骨髓異形成症候群, 薬剤による DNA 合成障害

2. 貧血の鑑別診断と検査項目

貧血をきたすさまざまな疾患の鑑別を進めるには, MCV の値により貧血を小球性, 正球性, 大球性に分けて考えると便利である (意見).

腎性貧血の診断には, 貧血をきたすさまざまな疾患を鑑別する必要がある. 一般診療における貧血の鑑別診断を進めるには, MCV の値により貧血を小球性, 正球性, 大球性に分けて考えると臨床的に便利である. 表 1-4 に MCV に基づいた貧血の鑑別疾患を列挙する. 腎性貧血は, 正球性あるいは大球性貧血を示すといわれている.

次に, これら個々の疾患を鑑別するのに必要な検査項目を表 1-5 にまとめた. 末梢血検査, 鉄代謝指標, 生化学検査, 血清学検査, 血中 EPO 濃度, 骨髓穿刺, ビタミン, ホルモン検査など多岐にわたっている. 全ての検査項目を同時に測定する必要はなく, 鑑別すべき疾患に合わせて項目を選択することが肝要である.

表 1-5 貧血の鑑別診断に有用な検査項目

1 RBC, Hb, Ht, MCV	8 骨髓検査
2 網赤血球数	9 ビタミン B ₁₂ , 葉酸, 亜鉛, 銅
3 鉄代謝指標 (Fe, UIBC, Ferritin, TSAT)	10 クームテスト, ハプトグロビン
4 白血球数, WBC 分画, 血小板数	11 血中アルミニウム濃度
5 便潜血	12 甲状腺機能
6 生化学検査, CRP, 蛋白分画	13 副甲状腺機能異常 (intact PTH)
7 血中 EPO 濃度	14 その他

TSAT(トランスフェリン飽和度)(%) = [血清鉄($\mu\text{g/dL}$)/総鉄結合能(TIBC)($\mu\text{g/dL}$)] \times 100

3. 腎性貧血の定義

- 1) 腎性貧血とは、腎障害による腎での EPO 産生能の低下による貧血をいう。
- 2) 腎性貧血には、赤血球寿命の短縮、造血細胞の EPO 反応性の低下、栄養障害、血液透析 (HD) 患者における回路内残血などの要因も含まれる。

狭義の腎性貧血とは、腎からの EPO 産生量が低下し、Hb 値を基準値に維持できなくなった状態で、その原因が腎障害以外に求められない場合をいう (レベル B※)^{6,7)}。しかし、広義には腎障害に伴う EPO 産生能の低下以外の要因 (赤血球寿命の短縮など) も加味される。Hb 値の基準値とは、わが国の場合は、性別、年齢に応じて表 1-1, 表 1-2 に示した程度の値と考えるのが妥当である。

腎性貧血の頻度が急激に増加する糸球体濾過量 (GFR) 低下の目安は、血清クレアチニン (Cr) 値 \geq 2 mg/dL またはクレアチニンクリアランス (Ccr) 値 $<$ 20~35 mL/min 程度 (CKD stage 4~5) である^{8~10)} (レベル C)。糖尿病性腎症では、非糖尿病性腎症患者より早期に腎性貧血が出現するといわれており、その目安は Ccr 値 $<$ 45 mL/min 程度である³⁾ (レベル C)。

しかし、これ以上の GFR を有する場合でも腎性貧血の存在は否定できない。「腎性貧血は内分泌疾患」であるとの観点から、診断には、腎障害に伴う腎での EPO 産生の低下以外の貧血の原因疾患が否定されていなければならない。しかし、GFR の低下が上記の範疇にあり、他に貧血の原因 (特に鉄欠乏性貧血など) が判明しない場合にはほぼ腎性貧血と診断してよい。

末期腎不全患者では血中 EPO 濃度の測定は診断的意義が少ないとされているが^{3~5)}、GFR の低下が比較的軽度であるにもかかわらず、他に貧血の原因が判明しない場合は測定を考慮すべきである^{3,6)} (レベル B)。わが国の保険診療においても、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 療法開始前に測定が認められている。GFR が比較的保たれているにもかかわらず Hb 値が低値で、他に貧血の原因が見当たらず、血中 EPO 濃度の上昇が見られない場合には腎性貧血と診断できる。わが国で行われた遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) の ND 患者に対する臨床試験 (中外製薬株式会社およびキリンファーマ株式会社ともに、Cr 値 \geq 2 mg/dL あるいは Ccr 値 \leq 30 mL/min で Hb 値 $<$ 10 g/dL が対象) のデータを再解析すると、422 例の血中 EPO 濃度の平均 \pm SD は 22.7 \pm 12.1 mIU/mL (5.0~151.0 mIU/mL) であり、平均+2 SD は 46.9 mIU/mL であった⁷⁾。ND 患者では GFR にかかわらず、Hb 値 $<$ 10 g/dL で、血中 EPO 濃度がこの値以下の場合には腎性貧血が疑われる (レベル C※)。

但し、わが国の大部分の検査会社の EPO 濃度の測定法は radioimmunoassay (RIA) 法であるのに対し、欧米では enzyme immunoassay (ELISA) 法が主流である。両者についてクロスバリデーションを実施した論文は見当たらないため、異なる測定法で得られたデータを単純に比較するのは危険である。上記の値は RIA 法によるものであり、厳密には測定を依頼する際に、測定法を確認す

る必要がある。また、以下の検査会社はいずれも同一試薬『リコンビジェン EPO キット』*が用いられており、基準値（貧血のない健常人）に若干の差はあるが測定には問題ないと考えられる（2008年9月現在）。

① (株) エスアールエル	基準値	8~36	mIU/mL
② 三菱化学メディエンス (株)	基準値	9.1~32.8	mIU/mL
③ (株) ビー・エム・エル	基準値	29.0	mIU/mL 以下
④ (株) ファルコバイオシステムズ	基準値	9.1~32.8	mIU/mL
⑤ (株) 保健科学研究所	基準値	8~36	mIU/mL
⑥ (株) 江東微生物研究所	基準値	8.0~36.0	mIU/mL

*：製造販売元 (株) 三菱化学ヤトロン（問い合わせ先：03-5206-1661）

校正用標準物質 WHO 2nd IRP (HUM, urinary/Bioassay 67/343)**

**：Annable L, Cotes PM, Mussett MV：The second international reference preparation of erythropoietin Human, urinary, for bioassay. Bull Wld Hlth Org 47：99-112, 1972

4. 腎性貧血の治療

- 1) 腎性貧血の診断が確定し、投与基準を満たす場合には ESA 療法を開始すべきである（積極的推奨）。
- 2) 造血に必要な鉄剤の投与を併用すべきである（積極的推奨）。
- 3) 維持 HD 患者では、透析液の清浄化に努め、十分な透析を行う（積極的推奨）。
- 4) 栄養障害や炎症を伴う患者に対しては、これらに対する積極的な治療を行うべきである（積極的推奨）。

腎性貧血に対する第一選択薬は ESA であり、わが国で保険適応のある蛋白同化ホルモン製剤は、その副作用から使用すべきでない⁴⁾（レベル A）。ESA 製剤が使用し得ない場合など特殊な場合には十分なインフォームドコンセントのもとで使用すべきである。腎性貧血の原因には、uremic toxin や endotoxin, 栄養障害, 炎症などによる赤血球寿命の短縮や造血細胞の EPO 反応性の低下、HD 患者における回路内残血などの要因も含まれる。EBPG では十分な透析量として $Kt/V > 1.2$ 、PD 患者では、 > 1.8 /週を確保すべきであるとされている³⁾（レベル B）。但し、その後に出された PD に関する欧米のガイドライン^{11,12)}では、最小目標として $Kt/V > 1.7$ が推奨されている。

HD 患者では、透析液の清浄化や長時間透析が腎性貧血治療に有効であるばかりか、生命予後にも有効である³⁾（レベル B）。栄養障害や炎症なども要因であり、ESA 療法とともにこれらに対する治療を併用すべきである³⁾（レベル B）。また、血液透析濾過（HDF）が通常の HD より有効であるとされている³⁾（レベル B）。

第2章 ESA療法の目標Hb値および投与開始基準

【HD患者】

- 1) HD患者に対するESA療法の目標Hb値は、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を推奨する（推奨※）。但し、Hb値12 g/dLを超える場合を減量・休薬基準とする（意見※）。
- 2) 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10 g/dL未満となった時点とする（意見※）。
- 3) 活動性の高い比較的若年者では目標Hb値11~12 g/dLを推奨する（意見※）。但し、Hb値13 g/dLを超える場合を減量・休薬基準とする（意見※）。また、ESA投与開始基準は、複数回の検査でHb値11 g/dL未満となった時点とする（意見※）。

【PD患者およびND患者】

- 1) PD患者およびND患者に対するESA療法の目標Hb値は、11 g/dL以上を推奨する（推奨※）。Hb値13 g/dLを超える場合は減量・休薬を考慮する（意見※）。
- 2) 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する（意見※）。
- 3) 但し、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（推奨※）。

1. ESA療法における目標Hb値（Ht値）設定の背景

2004年版ガイドラインでは⁵⁾、腎性貧血に関する欧米のガイドライン^{3,4)}がHD患者、PD患者、ND患者の目標値を同一に設定しているにもかかわらず、その対象をHD患者に限定し、PD患者やND患者での設定を見送った。その最大の理由は、HD患者のHb値は、HDの除水による血液濃縮により変動するためである^{13,14)}。米国の報告ではHD後には1~3 g/dL上昇するとされている¹³⁾（レベルB）。さらに日本人HD患者の目標体重（ドライウエイト：DW）は欧米人に比べ小さく、体重増加率の高い症例の多いことが知られている¹⁵⁾（レベルB）。このためHD前後のHb値の変動は欧米患者より大きいことが予想される。欧米のガイドラインではこのような事情を考慮して、HD患者のHb値の採血日を体重増加の少ない週中日とすることを推奨している⁴⁾。しかし、わが国では大多数の施設で週初めに採血されており、日本透析医学会が行う統計調査データもこれを前提に行われており、HD後のHb値の変動（上昇）は無視し得ない。1997年末の日本透析医学会の統計調査結果では、HD前のHt値が40%以上の患者が2.0%であるのに対し、HD後には12.7%におよぶ¹⁶⁾（レベルA※）。

このような要因を踏まえて、わが国の2004年版ガイドラインはHD患者のみを対象とした⁵⁾。さらにPD、ND患者に関するエビデンスがほとんどなかったことも大きな要因である。すなわち欧米と本邦の貧血治療実態を比べると、保険適用されているESAの種類や投与量の制限などにより、本邦のHb値が著しく低く¹⁷⁾、目標Hb値を設定するための大規模研究も行われておらず、エビデンスに乏しい状況があった。2004年以降、米国のKDOQIガイドラインにおける目標Hb値は2度改訂されている。2006年の改訂⁴⁾では、欧州（EBPG）³⁾と同様にHb値の上限が撤廃（但し、13 g/dL

以上に維持することを推奨する根拠はないと記載されている)された。しかし、2006 年末に公表された ND 患者を対象とした CHOIR study¹⁸⁾ などの大規模比較臨床試験成績から、FDA の勧告も考慮して 2007 年に再改訂された¹³⁾。この改訂での目標 Hb 値は、患者個別の状況を考慮して設定するものであるとした上で一般には 11~12 g/dL とされ、13 g/dL を超えるべきではないと明記された。EBPG では以前と同様に目標 Hb 値は 11 g/dL 以上とされており、その上限は設定されていないが、心不全患者と重篤な心血管合併症患者は 11~12 g/dL とされている³⁾ (レベル A)。

本邦の 2004 年版ガイドライン発行以降の貧血治療の変化を振り返ると、2005 年末および 2006 年末の日本透析医学会の統計調査成績^{19,20)}では、2004 年版ガイドラインの目標 Hb 下限値である 10 g/dL 未満の HD 患者が、未だ約 40%も存在しており (レベル A※)、2004 年版ガイドラインが理解され、十分浸透したとは言い難い。また、2006 年に実施された診療報酬改定に伴う HD 患者に対する ESA 包括化の影響により、2005 年末調査¹⁹⁾に比べて、2006 年末調査での rHuEPO の使用量が減少し²⁰⁾、貧血の高度な患者ほど貯蔵鉄が増加する傾向が認められた。この ESA 包括化の影響を踏まえて、今後はますます効率的な ESA 療法が求められている。一方、本邦でも持続型の ESA である darbepoetin-alfa (DA) が HD 患者、PD 患者の腎性貧血治療薬として認可され、ND 患者に対する臨床試験も現在実施されている。また、同じく持続型の ESA である Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) も、HD 患者、PD 患者および ND 患者に対する臨床試験が実施中である。2004 年版ガイドライン発行以前の本邦の目標 Hb 値は、HD、PD、ND 患者ともに rHuEPO の添付文書に記載された目標 Hb 値である 10 g/dL 前後 (Ht 値 30%前後) であり、HD 患者に対する平成 2 年度厚生科学研究班 (平澤由平班長) の報告²¹⁾においても同様な基準を推奨した。しかしながら、本邦の DA の臨床試験においては、欧米のガイドラインを参考にして、それぞれの病態に応じ従来より高い目標 Hb 値が設定され、その結果、安全性に問題がなく、QOL や心機能評価において良好な成績が報告された。この結果を受けて、DA の添付文書では目標 Hb 値 (Ht 値) は 11 g/dL (33%) 前後に上げられた。これら高い目標 Hb 値における成績は、わが国の慢性腎臓病 (CKD) 患者における成績であるという点で重要であり、今回、HD 患者の ESA 減量・休薬の基準変更、PD 患者、ND 患者の目標 Hb 値設定のための新しいエビデンスとして採用した。

2. HD 患者の目標 Hb 値

欧米のガイドラインでは、生存率、罹病率、左室心筋重量係数 (LVMI)、QOL、身体活動能、入院回数 (日数)、その他認知能、代謝機能、睡眠パターンなどを評価項目とした研究結果から、目標 Hb 値を 11~12 g/dL、あるいはそれ以上としている^{3,4)} (レベル B)。

一方、日本人と欧米人の正常 Hb 値 (Ht 値) には多少の人種差があり、日本人高齢者の方がやや低値である (第 1 章参照)。しかしながら、日本人を対象とした rHuEPO 療法の目標 Hb 値設定に関し、引用に足る研究は極めて少なかった。毎年施行されている日本透析医学会の統計調査結果における 1 年生存率に及ぼす独立影響因子の評価の中では、Ht 値は 30~35%が最良であることが確認されている。しかし、1 年生存という短期予後のみを評価したものであること、評価 Ht 値の間隔が 5%と幅広く、5%間隔の値を推奨値とするには問題があると考えられる。

そこで、日本透析医学会の統計調査資料を利用し、1995 年末の Ht 値 (rHuEPO 非使用例も含む 55,855 例) を欧米同様 3%間隔に階層化し、5 年生存率に及ぼす影響を検討した。その結果、年齢、性、原疾患、体重増加率、Kt/V で補正すると、Ht 値 27~33%の相対危険度 (RR) が最も低値であった (表 2-1)。年齢別、原疾患別に解析しても、多少の差はあるものの、Ht 値 30~33%群が最も良好な生命予後を示した⁵⁾ (レベル B※)。

平澤らは、レトロスペクティブ研究であるが、わが国の 22 施設の維持透析患者で、rHuEPO を使

表 2-1 95 年末の HD 前 Ht 値が 5 年生存率に及ぼす影響⁵⁾
(年齢, 性, 原疾患, Kt/V, 尿素, 体重減少率 (%) で補正)

HD 前 Ht 値 (%)	RR (95%信頼区間)	p 値
<24	1.714 (1.610~1.82)	0.0001
24≤<27	1.219 (1.159~1.28)	0.0001
27≤<30	1.026 (0.980~1.07)	0.2722
30≤<33	1.000 (対照)	対照
33≤<36	1.112 (1.050~1.178)	0.0003
36≤<39	1.254 (1.156~1.362)	0.0001
39≤	1.306 (1.185~1.440)	0.0001

表 2-2 Ht 値と患者特性が死亡率に及ぼす影響 (1 年死亡と 3 年死亡)

背景因子	1 年死亡 RR	95% CI	p 値	3 年死亡 RR	95% CI	p 値
1 群 (Ht≥36%)	0 ※	0 ※	0.9694	0.915	0.405~2.072	0.8321
2 群 (33%≤Ht<36%)	0.605	0.320~1.146	0.1231	1.111	0.816~1.514	0.5036
3 群 (30%≤Ht<33%)	0.447	0.290~0.689	0.0003	0.677	0.537~0.855	0.001
4 群 (27%≤Ht<30%)	1					
5 群 (Ht<27%)	1.657	1.161~2.367	0.0054	1.604	1.275~2.019	<0.0001
年齢 1 歳増加	1.029	1.016~1.043	<0.0001	1.048	1.039~1.056	<0.0001
性別 女性	0.85	0.620~1.167	0.3159	0.758	0.629~0.913	0.0036
原疾患 糖尿病性腎症	0.958	0.671~1.368	0.815	1.354	1.114~1.647	0.0024
合併症 心疾患	1.224	0.883~1.696	0.2256	1.596	1.319~1.932	<0.0001
閉塞性動脈硬化症	1.281	0.844~1.944	0.2456	1.639	1.302~2.063	<0.0001
脳血管障害	1.683	1.142~2.480	0.0085	1.522	1.211~1.913	0.0003
消化管疾患	1.190	0.870~1.628	0.2759	0.907	0.753~1.093	0.3051
肝胆道系疾患	1.438	0.978~2.117	0.0651	1.264	0.997~1.603	0.0528
癌	1.725	0.943~3.156	0.0768	2.716	1.910~3.862	<0.0001
Alb 3.5 g/dL 未満	1					
3.5 g/dL 以上	0.424	0.307~0.585	<0.0001	0.603	0.501~0.726	<0.0001

(RR: 相対危険度 95% CI: 95% 信頼区間) 平澤らの論文 (文献 22) より

注: ※ n=36 で死亡例 0

用している 2,654 例を対象に, 3 ポイント間隔の Ht 値の平均値をもとに 3 年予後を調査した. その結果, 年齢, 性, 原疾患, 合併症, アルブミン (Alb) 値などで補正した Ht 値の生命予後に関する評価では, Ht 値 30~33% が最も良好であった (表 2-2)²²⁾ (レベル B※).

以上の結果を総合すると, 生命予後から評価した rHuEPO 療法の目標 Hb 値は 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) であると考えられた⁵⁾ (レベル B※). 但し, 透析医学会の統計を用いた 5 年生存に関する解析では 35~45 歳の若年者に限ると, Ht 値 30~33% に比べ, 症例数が少なく Ht 値 33~36% の RR には有意差はないが, 0.78 と低値であることから, 2004 年版ガイドラインでは動脈硬化病変が少なく活動性の高い比較的若年者に限っては Hb 値 11~12 g/dL (Ht 値 33~36%) を推奨した⁵⁾ (レベル C※).

欧米のガイドラインの目標 Hb 値 (Ht 値) と比べ差が認められる理由は, 人種差に加え, 採血曜日や採血時の体位などの差が影響しているためと考えられた. この仮説を実証する目的で以下の 2 つの追加研究を施行した.

わが国の透析医学会の現況調査における Ht 値は, 大部分が週初めのデータが採用されているのに対し, 欧米では週中日の採血結果が使用されており, 増加体重率の差による影響が予想される. そこでわが国の単一施設において月水金週 3 回 HD を受けている患者 247 例を対象に, 同一患者で月曜日と水曜日の末梢血データを比較した. その結果, 月曜日の Ht 値は水曜日の 99.1% に相当す

表 2-3 採血日による差⁵⁾
(月水金透析の 247 例を対象とした同週の月曜と水曜の採血結果の比較)

	月曜	水曜	差	n = 247
BW (kg)	53.1±0.7	52.6±8.9	0.6	
Hb 値 (g/dL)	10.4±1.0	10.5±1.3	0.15	
Ht 値 (%)	32.3±3.5	32.6±4.4	0.36	
TP (g/dL)	6.7±0.5	6.7±0.5	0.05	

(Mean ± SD)

表 2-4 HD 患者の座位と仰臥位での Ht 値の検討⁵⁾
週 3 回 HD で残腎機能がほとんどなく同意の得られた 4 施設の 99 例を対象に来院直後座位にて返血ルートから採血し仰臥位となって約 10 分後に脱血ルートから採血し比較した。

結果	座位	仰臥位
Cr 値 (mg/dL)	10.9±2.8	10.9±2.8
BUN (mg/dL)	74.4±12.4	74.0±12.2
Hb 値 (g/dL)	10.7±1.0	10.1±0.9 (94.4%)
Ht 値 (%)	33.2±3.0	31.3±2.9 (94.3%)
TP (g/dL)	6.7±0.5	6.3±0.5 (94.0%)

(大阪府立病院他 3 施設での検討)

(Mean ± SD)

ることが判明した (表 2-3)⁵⁾ (レベル C※)。

また、採血時の体位が Ht 値に影響することも知られている。わが国における検討でも健常人に比べ HD 患者の方が、仰臥位でより大きく Ht 値が低下することが報告されている²³⁾。欧米の多くの HD 患者はチェアベッドによる座位透析であるのに対し、わが国の HD 患者は一般に仰臥位透析であり、採血時の体位が異なる。そこで 4 施設において残腎機能のほとんどない週 3 回 HD 患者 99 例を対象に、入室直後の座位と仰臥位後約 10 分の採血で末梢血データを比較した。その結果、仰臥位採血の Ht 値は座位時の 94.3%であった (表 2-4)⁵⁾ (レベル C※)。

以上の 2 つの要因を単純に計算すると、欧米の Ht 値 33~36%はわが国の 30.8~33.6%に相当することが判明した。

しかし、前述の生命予後に及ぼす研究はいずれも一時期の Ht 値をもとにしたレトロスペクティブなものである。

目標 Hb 値を設定するには、今後は生命予後を始め、QOL などもエンドポイントとした大規模な前向きランダム化対照試験 (RCT) が必要である。

RCT ではないが、rHuEPO で治療を受けている 513 名の安定期 HD 患者を対象に DA を約 1 年間投与した前向きオープン試験の臨床試験成績が報告されている²⁴⁾。この試験では、目標 Hb 値を 11~12 g/dL (治療 Hb 値 10~13 g/dL) に設定し、2004 年版ガイドラインで推奨されている目標 Hb 値より高い値での検討が行われ、DA 投与後の平均 Hb 値は 11 g/dL 前後で維持されたが、安全性に問題はみられなかった。さらに DA 投与開始時と、Hb 値が 11 g/dL 以上に上昇した時点で、SF-36 による QOL 評価が行われたが、すべてのスコアが DA 投与後に上昇傾向となり、特に Hb 値が 1 g/dL 以上上昇し、11 g/dL 以上となった患者では、Hb 値の上昇が 1 g/dL 未満で、11 g/dL 未満であった患者に比べて Vitality (活力) のスコアが有意に上昇した²⁵⁾ (レベル B※)。これらの成績は、HD 患者の目標 Hb 値を従来の基準値より上げても安全性に問題は生じず、より高い有用性を示唆するものと考えられる。

以上の臨床試験の結果を基に、DA の添付文書では、従来の rHuEPO の添付文書の目標 Hb 値 10 g/dL 前後より高い 11 g/dL 前後と記載され、現在わが国の ESA 療法における添付文書上の目標 Hb 値に関しては、rHuEPO 製剤が 10 g/dL 前後、DA が 11 g/dL 前後と二重構造となっている。

また、rHuEPO で治療を受けている 145 名の安定期 HD 患者を対象に CERA を約 1 年間投与した前向きオープン試験の臨床試験成績においても、目標 Hb 値を 10~12 g/dL に設定されたが、CERA 投与後の平均 Hb 値は 11 g/dL 前後で維持され、安全性に問題はみられなかった²⁶⁾ (レベル B※)。

2004 年版ガイドラインでは、目標 Hb 値を 10~11 g/dL、活動性の高い若年者では 11~12 g/dL と狭い範囲で厳格に設定した。しかしながら、患者の Hb 値はさまざまな要因で変動し、1 g/dL 程度は日常診療の変動範囲と考えられる。Hb 値の上限に注意することは ESA を使用する上で重要であるが、これに固執するあまり Hb 値を低めに維持する結果となり、前述した 10 g/dL 未満の患者が未だに減少しない結果に繋がっている可能性もある。上述のように、DA や CERA の臨床試験成績においては Hb 値 10~13 g/dL の治療幅においては、高い Hb 値に安全性上問題がなかったことが示されていることから、目標 Hb 値に加えて減量・中止の基準として 12 g/dL 超、活動性の高い血管病変も軽度な若年者においては 13 g/dL 超を推奨することとした。

なお現在、生命予後の観点から HD 患者を対象とした目標 Hb 値に関する rHuEPO での大規模前向き観察研究が実施されており²⁷⁾、その結果も注目されるが、わが国においても、HD 患者を対象とした目標 Hb 値に関する RCT が望まれる。

3. PD 患者, ND 患者の目標 Hb 値

欧米の腎性貧血ガイドラインでは^{3,13)}、HD 患者、PD 患者、ND 患者の目標値を同一に設定しているが、PD 患者、ND 患者の Hb 値は、透析前後で変動する HD 患者の Hb 値に比べて安定しており、同様に扱う根拠はないと考えられる。しかし、本邦においては、PD 患者や ND 患者を対象とした目標 Hb 値に関する研究はほとんど行われていないのが現状である。これまでのわが国の ND 患者を対象とした rHuEPO の臨床試験では、Hb 値を 12 g/dL 前後あるいはそれ以上にまで上昇させると、心機能の改善²⁸⁾、あるいは腎機能の保護²⁹⁾に関する有用性が示唆されている。すなわち、rHuEPO の増量により Ht 値を 32% から 39% に上昇させることにより、安全性に問題がなく、LVMI の有意な改善が報告されている²⁸⁾ (レベル B※)。また、ND 患者を rHuEPO 治療群と非治療群に無作為に割付け、腎機能への影響を前向きに検討した研究では、rHuEPO 治療群 (Ht 値 27% から 32% に上昇) は非治療群に比べ、腎機能の悪化 (Cr の倍化で評価) を有意に抑制することが報告されている²⁹⁾ (レベル A※)。ND 患者を対象とした rHuEPO での市販後臨床試験においても、Ht 値を 28% から 33~36% まで上昇させることにより、LVMI の減少や QOL の改善が報告されている^{30,31)} (レベル B※)。

上述したごとく 2007 年に HD 患者と PD 患者に対し DA の静脈内投与が認可され、従来より目標 Hb 値を高く設定した PD 患者や ND 患者の臨床試験成績も報告されている。PD 患者に関しては、rHuEPO で治療中および無治療の患者を対象とした DA の静脈内投与の臨床試験において、HD 患者と同様、Hb 値は 11 g/dL 前後に維持可能であり、安全性に問題のないことが報告されている³²⁾。また、目標 Hb 値を 11~13 g/dL と設定した静脈内投与、皮下投与の臨床試験において、Hb 値を 12 g/dL 前後に維持しても、安全性に問題のないことが報告されている³³⁾ (レベル B※)。一方、ND 患者においては、重篤な心血管系の合併症等のない患者を対象とした DA の皮下投与の臨床試験において、目標 Hb 値を 12~13 g/dL に設定し、Hb 値が 10 g/dL 前後から 12 g/dL 前後に上昇した結果 (投与 12~16 週後)、安全性に問題はなく、QOL および増加した LVMI が有意に改善するこ

とが報告された³⁴⁾。この臨床試験は長期間継続され、Hb 値を 12 g/dL 前後に維持した結果、投与 32 週後に LVMI はさらに改善した³⁵⁾ (レベル B※)。その後、目標 Hb 値を 11~13 g/dL に設定した群 (DA 群) と 9~11 g/dL に設定した群 (rHuEPO 群) の長期無作為割付比較臨床試験成績が報告された^{36,37)}。この試験で DA に割付けられた患者では、重篤な心血管系の合併症等のない、あるいはリスクが高くないと判断された場合は 11~13 g/dL、重篤な心血管系の合併症等がありリスクが高いと判断された場合は 11~12 g/dL を目標とした。その結果、貧血改善後の DA 群の Hb 値は 12 g/dL 前後、rHuEPO 群の Hb 値は 10 g/dL 前後に維持された。有効性に関しては、Hb 値を 11~13 g/dL に設定した DA 群が 9~11 g/dL に設定した rHuEPO 群に対して、QOL (SF-36) と LVMI の両評価指標とも有意な改善効果を示し³⁶⁾、安全性³⁷⁾にも両群間で差は認められなかった (レベル A※)。

また、重篤な心血管系の合併症等のない ND 患者を対象に目標 Hb 値を 11~13 g/dL に設定した CERA の皮下投与臨床試験および静脈内投与臨床試験においても、Hb 値は 9 g/dL 前後から 12 g/dL 前後に上昇して約 1 年間維持した結果、安全性に問題はみられなかった (レベル B※)³⁸⁾。

現在まで本邦で得られた rHuEPO、DA および CERA の成績において、Hb 値 11 g/dL 以上の安全性に問題がないこと、QOL および心機能改善効果が認められたことから、欧米のガイドラインと同様に、本邦でも目標 Hb 値を 11 g/dL 以上に設定することは妥当であると考えられる。また、Hb 値の上昇により QOL の向上や LVMI の改善などの有効性が期待されることから、これらの臨床試験で除外された重篤な心血管系合併症を有するような患者を除いては、目標 Hb 値を 12 g/dL 以上に設定することも可能と考えられる。

目標 Hb 値の上限あるいは減量・休薬の基準の設定に関しては、Hb 値を正常レベルに維持させ、生命予後や心血管系合併症の発症、腎機能に対する影響などを検討した最近の欧米の大規模 RCT の結果も考慮する必要がある。過去においては、米国で実施された心不全や虚血性心疾患を合併する HD 患者のみを対象にした臨床試験 (NHCT study) において、HD 前の目標 Hb 値を 14 g/dL (Ht 値 42%) 前後に維持した群が 10 g/dL (Ht 値 30%) 前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向になったため倫理的観点から途中で中断された³⁹⁾ (レベル A)。この成績に基づき、当時の NKF-K/DOQI ガイドラインでは目標 Hb 値の上限が 12 g/dL とされた⁴⁰⁾。

また、2006 年 11 月に報告された 1,400 例以上の米国の ND 患者を対象とした CHOIR study¹⁸⁾では、目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL に設定したが、ITT 解析の結果、13.5 g/dL 群の方が有意にイベント (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) の発現が多かった (レベル A)。同時に報告された CREATE study⁴¹⁾では約 600 例の主に欧州の ND 患者を対象に、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・血管系事象の発現に有意な差は認められなかった。しかしながら、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 13~15 g/dL 群で有意に多かった。一方、QOL においては、13~15 g/dL 群が有意な改善を示し、それまでに報告された成績が支持された (レベル A)。しかし、米国 FDA は、自国で行われた CHOIR study の成績を重視し、ESA 使用の際の Hb 値の上限値を 12 g/dL とすべきとの勧告を発した⁴²⁾。このような欧米の大規模 RCT の結果から、すべての ND 患者に対し一律に正常値レベルまで貧血治療を行うことは好ましくないと考えられる。その後、これら 3 試験を含むメタ解析結果が公表され⁴³⁾、高い Hb 群 (12 g/dL 以上と定義) では、死亡やシャント閉塞、血圧管理不良のリスクが有意に高まると報告された (レベル A)。

これらのエビデンスを受け KDOQI ガイドラインの Hb 値の上限値に関する表現は、2006 年ガイドライン⁴⁾の「Hb 値を 13 g/dL 以上にする根拠はない」から、2007 年には「一般的に Hb 値の上限

表 2-5 CHOIR study¹⁸⁾および JET study²⁷⁾の患者背景の比較

	CHOIR study	
	高 Hb 値群 (715 例)	低 Hb 値群 (717 例)
高血圧 (%)	95.8*	93.2
心筋梗塞 (%)	16.4	15.0
CABG (%)	17.4*	13.5
PCI (%)	10.9	11.9
うっ血性心不全 (%)	24.4	22.9
心房細動	9.4	8.6
脳卒中 (%)	9.8	10.0
末梢血管疾患 (%)	16.4	16.4
心筋梗塞, 脳卒中, CABG, PCI, or 四肢切断 (%)	36.3	34.5
	JET study (透析導入時: 1,949 例)	
	既往・既治療歴	合併症
高血圧 (%)	—	70.8
心筋梗塞 (%)	3.6	1.1
CABG (%)	2.4	—
PTCA (%)	2.8	—
ステント (%)	1.7	—
心不全 (%)	5.4	10.2
不整脈 (%)	1.5	3.4
脳血管系疾患 (%)	12.6	2.9
閉塞性動脈硬化症 (%)	1.4	3.5
四肢の壊疽 (%)	—	0.9
PTA (%)	0.3	—
「既往歴」および「循環器系治療歴」の記載において、心筋梗塞, CABG, PTCA, ステント, 脳血管系疾患のいずれかを有する (%)	18.4	
「合併症」および「循環器系治療歴」の記載において、心筋梗塞, 脳血管系疾患, 四肢の壊疽, 閉塞性動脈硬化症, CABG, PTCA, ステントのいずれかを有する (%)	12.2	

* : 低 Hb 値群に比べ有意に高頻度

は 12 g/dL 以下であり, 13 g/dL 以上にすべきではない」に変更された¹³⁾。一方, 欧州のガイドラインは, 2008 年 9 月現在改訂が行われていない。

本ガイドライン作成の過程においては, これら海外の状況を踏まえて, 目標 Hb 値の上限, あるいは ESA の減量・休薬の基準について慎重な議論がなされた。CHOIR study に参加した ND 患者の約 1/3 は心筋梗塞・脳卒中の既往・冠動脈バイパス術 (CABG) や経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後・四肢切断後の患者であり, 重篤な心血管系合併症を有する症例を多く含む集団である¹⁸⁾。わが国の ND 患者における心血管系合併症の有病率に関する正確なデータはないが, rHu-EPO での大規模前向き観察研究の中間集計にて報告されている HD 導入患者の心血管系合併症の頻度や治療歴に関するデータ²⁷⁾と比較すると, 頻度, 重篤度とも極めて高いことから, 本邦における平均的な ND 患者の背景とは大きく異なっている (表 2-5) (レベル B※)。また, 米国で 2007 年 9 月に開催された目標 Hb 値に関する公聴会 (CRDAC) において, ND 患者を対象とした CHOIR study や HD 患者を対象として行われた NHCT study³⁹⁾においても, ITT 解析では高 Hb 値群の方が予後不良であったが, 実際に到達した Hb 値を用いた解析結果では, 達成 Hb 値の低い程, イベン

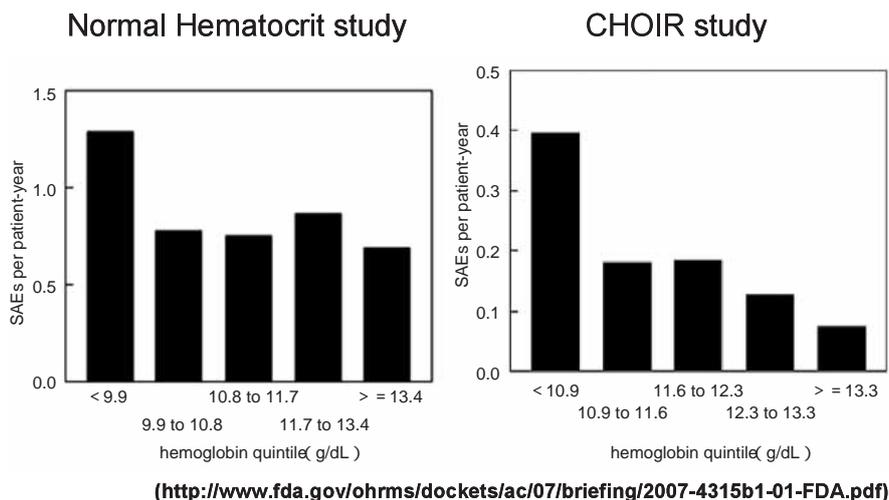


図 2-1 NHCT study および CHOIR study における event 発症直近の Hb 値と発症リスクの関係 (Hb 値はそれぞれの study の 5 分割)

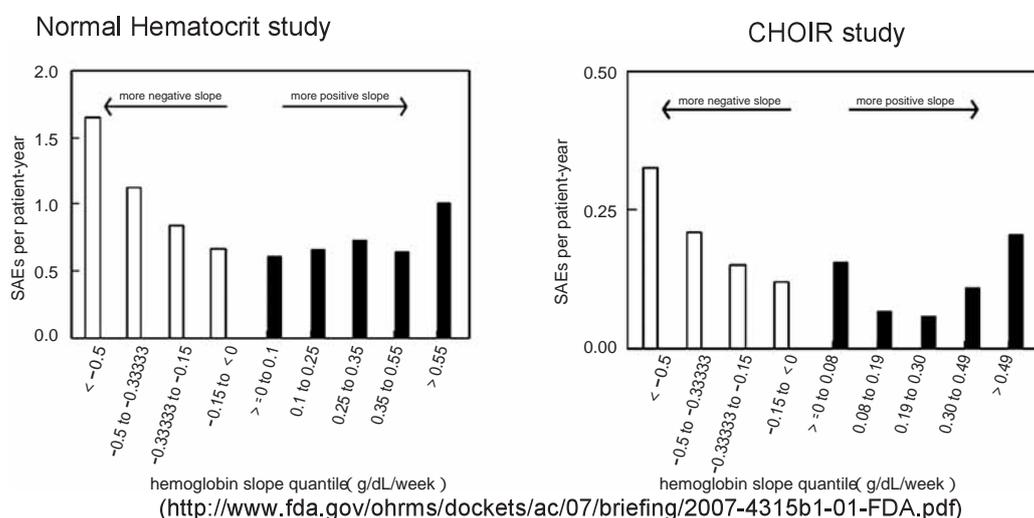


図 2-2 NHCT study および CHOIR study における event 発症直近の週当たりの Hb 値の変動と発症リスクの関係: Hb 値の変動の大きい程発症リスクが高い。特に週当たり 0.5 g/dL 低下する場合にリスクが最も高い。逆に週当たり 0.5 g/dL までの上昇であれば、リスクの上昇は認められていない。

ト発症が多いことが明らかにされ (図 2-1), rHuEPO 低反応症例での予後が不良であるとの結果が報告されている⁴⁴⁾ (レベル A)。この所見に関しては, ESA 低反応性, あるいは ESA の大量投与との関連が推察されていた。その後, CHOIR study については, 到達した Hb 値と rHuEPO 投与量を指標とした追加解析結果が公表され, 高 Hb 群に割り付けられた患者の中でも, 到達した Hb 値が高い患者の方がむしろ予後が良いこと, 1 回最高投与量が高い群 (20,000 単位以上) のほうが低い群 (20,000 単位未満) に比べて予後が悪いこと, これらの因子で調整した COX ハザードモデル解析では, 割り付けられた目標 Hb 値群と予後の関連性はなくなり, 特に高用量の使用が予後悪化との関連性を最も説明できる因子であった。このことから, 目標 Hb 値が高いことと予後悪化の関連性は確認できなかったと報告されている⁴⁵⁾ (レベル A)。

また, Hb 値の変動 (hemoglobin cycling), 特に Hb 値が急激に低下する変動の際に, 最も心血管系合併症の発症が多いことも報告された⁴⁴⁾ (図 2-2) (レベル A)。すなわち rHuEPO の急激な減量・休業や rHuEPO 不応性が出現した時にイベント発症が多いことを示していると考えられる。この

ような事実から、重篤な心血管系合併症を有し、Hb 上昇に多量の rHuEPO を必要とする症例、あるいは何らかの要因で rHuEPO 不応性が出現するような病態の予後は不良であることは、当然の結果とも考えられる。以上の報告から総合的に判断し、現時点では本邦のすべての PD 患者と ND 患者に対して目標 Hb 値の上限を 12 g/dL に制限する根拠は薄いものと結論した。

但し、重篤な心血管疾患などを合併するなどリスクの高い患者に対しては、日本人の患者集団においても十分な注意が必要であると考えられる。上述したとおり、本邦で実施された DA の臨床試験では、12 g/dL 前後まで貧血を改善すると QOL や心機能の有意な改善が認められ、目標 Hb 値 11~13 g/dL (ESA 中止基準 14 g/dL) において安全性上の問題がなかったことが報告されている^{33~37)} (レベル A※)。これらを考慮し、PD 患者、ND 患者においては、目標 Hb 値の上限は設定せず、減量・休薬の基準として 13 g/dL を推奨する。但し、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することとした。

4. ESA 療法の開始基準

ESA 療法の開始基準は HD 患者、PD 患者、ND 患者ともに腎性貧血と診断され、複数回の検査で、それぞれの目標 Hb 値未満となった時点とする。

特に ND 患者においては腎不全、心不全と貧血が相互の危険因子として密接に関わりながら、病態を進展させる悪循環に陥っていることが指摘されており (Cardio-Renal-Anemia-Syndrome)⁴⁶⁾、ESA 療法による貧血治療にてその悪循環を遮断し、腎不全、心不全の悪化を抑制することが期待される。なお、最近報告された ND 患者を対象とした CHOIR study¹⁸⁾、CREATE study⁴¹⁾、ACORD study⁴⁷⁾などの大規模比較臨床試験においては、生命予後、心機能、腎機能等に関して、低 Hb 群 (Hb 値 10.5~11.5 g/dL) に対する高 Hb 群 (いずれも 13 g/dL 超) の有用性は見出せていないことから 11 g/dL 以上で ESA 療法を開始する積極的な理由はないと考えられる。

第3章 鉄の評価と補充療法

- 1) ESA 療法を受けている慢性腎臓病 (CKD) 患者の鉄の評価には, トランスフェリン飽和度 (TSAT) と血清フェリチン濃度を標準的検査として用い, 鉄補充療法の開始基準は, TSAT 20% 以下, および血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下とする (意見※).
- 2) 鉄の評価は少なくとも 3 か月に 1 回実施することを推奨し, ESA の投与開始時や貧血改善目標以下に Hb 値が低下する場合などは必要に応じて検査頻度を増やすことを考慮する (意見).
- 3) 鉄剤は, HD 患者では透析終了時に透析回路よりゆっくり投与する. 貧血の改善程度を勘案しながら, 最大で週 1 回 3 か月間, ないしは毎透析に計 13 回を投与の目安とする (意見※). 鉄剤の最終投与から 1 週間以上の間隔を空けて鉄の再評価を行う (推奨). 静注鉄剤投与禁忌あるいは慎重投与の病態があることに注意する必要がある.
- 4) PD 患者および ND 患者では, 鉄剤の投与は経口投与を推奨する (意見※). 但し, 経口鉄剤の投与が困難な場合や経口鉄剤では機能的鉄欠乏が改善できない場合は, 静注投与に変更する (積極的推奨).

1. ESA 療法における鉄補充の開始基準

鉄補充療法の開始基準は, TSAT 20% 以下, および血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下とする (意見※).

1) ESA 療法を受けている CKD 患者の鉄の評価と鉄過剰の定義

鉄欠乏の判定には血清フェリチン濃度が有用である. 貧血があり, 血清フェリチン濃度 < 12 ng/mL の場合には鉄欠乏性貧血と診断できる⁴⁸⁾ (レベル A※). しかし, 血清フェリチン濃度が正常値や高値であっても, 鉄欠乏を否定することはできない. 血清フェリチン濃度は炎症性疾患, 感染症, 肝疾患, 悪性腫瘍などさまざまな疾患で変動を示し, 鉄欠乏性貧血があっても, これらの病態が重くなると血清フェリチン濃度は必ずしも低値を示すとは限らない⁴⁹⁾. 従って, さまざまな基礎疾患や合併症を有する CKD 患者における鉄欠乏の診断基準は明確ではない.

ESA の市販以降, ESA 療法時の鉄補充基準に関して, 欧米を中心に多くの研究がなされてきた. 生体内の鉄は, その役割と分布の両面から評価される必要がある⁴⁸⁾. 鉄の状態を評価し, 赤血球造血に必要な鉄を補充することが ESA 療法時の目標 Hb 値の達成, 維持と ESA 投与量を適正化するために重要である. 一方, 鉄過剰状態を回避することはウイルス性肝炎の増悪を防ぎ, 易感染性や臓器障害の回避など, 副作用の観点から重要であると考えられる.

HD 患者は, 回路やダイアライザへの残血と採血検査などの失血を加えると, 年間約 1 g 以上の鉄を喪失する⁵⁰⁾ (レベル C※). 造血が維持されている患者では, 鉄の補充療法が必要となる. ESA の効果を充分発揮させるためには, 造血が十分となるように Hb 合成に見合う量に加えて喪失分を補う量の鉄供給を維持することが必須である^{51~54)} (レベル B).

PD 患者および ND 患者は, 回路やダイアライザへの残血がないなどの点で HD 患者と異なる. ESA の効果を十分に発揮するには Hb 合成に見合う鉄供給を維持することが必須であるが, PD 患

者および ND 患者では、通院頻度およびルート確保などの点で静脈内投与による鉄供給が HD 患者に比べ困難である。PD 患者では本邦でも ESA 療法時の鉄剤の補充が重要であることが明らかになっている⁵⁵⁾ (レベル C※)。

いずれの病態においても、少なくとも 3 か月に 1 回は血清フェリチン濃度および TSAT を評価し、必要に応じて検査頻度を増やすとともに、鉄剤の補充を考慮すべきである⁴⁾ (レベル B)。

2) 鉄補充療法の開始基準

ESA 療法時には赤血球造血が刺激され、Hb 合成も亢進するため、鉄の必要量は増大する。ESA 療法によって需要の増した鉄は、消化管から吸収される鉄や臓器に貯蔵されている鉄から供給されるが、Hb 合成に利用可能な十分量の鉄が供給されない場合には、たとえ貯蔵鉄が十分にあっても鉄の不足した状態での赤血球造血が行われることになる。ESA 療法による赤血球造血亢進状態においては、体内には鉄が十分あるにもかかわらず、Hb 合成に必要な鉄の需要量が供給量を上回る状態が起こる場合があり、このような状態を機能的鉄欠乏あるいは相対的鉄欠乏という⁵⁶⁾。ESA の効果を十分に発揮させ、効果的な ESA 療法を行うためには、機能的鉄欠乏を適切に診断し、鉄の補充を行う必要がある。

ESA 療法時に鉄補充療法の必要性を判断する上で汎用されている簡便な診断マーカーは MCV である。しかし、その感度・特異度とも不十分である。そこで、① TSAT が 20% 以下、② 血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下、③ 網赤血球内 Hb 含量 32.2 pg/cell 未満、④ 4~5 か月間にわたって低下傾向を示す MCV などの指標を利用して判断する^{3~5)}。これらのうち網赤血球内 Hb 含量の測定はわが国では保険適用が認められておらず、TSAT と血清フェリチン濃度が、鉄補充療法の開始を判断するための標準的な指標である^{3~5)} (レベル C)。

$$\text{TSAT}(\%) = [\text{血清鉄}(\mu\text{g/dL}) / \text{総鉄結合能(TIBC)}(\mu\text{g/dL})] \times 100$$

PD 患者および ND 患者においては鉄補充療法の開始基準に関する臨床試験成績は乏しい。欧米のガイドラインでは血清フェリチン濃度および TSAT が用いられている。本邦では網赤血球内 Hb 含量は保険適用が認められておらず、血清フェリチン濃度と TSAT を標準的な指標とする。KDOQI ガイドラインでは、HD 患者では維持フェリチン濃度 >200 ng/mL および TSAT >20%、PD 患者および ND 患者では維持フェリチン濃度 >100 ng/mL および TSAT >20% としている⁴⁾ (レベル C)。

本邦でのデータは乏しく、腎不全患者の鉄の評価指標として血清フェリチン濃度を単独で用いることは鉄過剰に繋がる危険性もあり、ESA 療法時における鉄補充療法の開始基準はいずれの病態においても血清フェリチン濃度で 100 ng/mL 以下、および TSAT 20% 以下を推奨する。

3) 鉄過剰の診断

鉄過剰の診断は、鉄の過剰投与の副作用を予防・軽減するために、適切に行われなければならない。欧米のガイドラインでは、TSAT <50% および血清フェリチン濃度 <800 ng/mL までは鉄剤投与を継続することで Hb 値 11~12 g/dL が維持できることが多いとしていた^{40,57)}。最近の米国の KDOQI ガイドラインでは血清フェリチン濃度で 500 ng/mL を超えて静注鉄剤を持続的に投与するエビデンスは低いとの意見を示した⁴⁾ (レベル C)。これは目標血清フェリチン濃度を 500 ng/mL 以上とすることの安全性に関する長期のエビデンスが少ないことなどによる。

PD 患者および ND 患者における鉄過剰の診断基準についてのエビデンスも乏しい。

表 3-1 機能的鉄欠乏と鉄過剰状態のマーカ－の感度と特異度⁵⁾

a.

機能的鉄欠乏の指標	感度/特異度	備考
TSAT (%) 20% >	対照	利用可能な鉄の指標
フェリチン (ng/mL) (100 ng/mL >)	84.2%/31.4%	貯蔵鉄の指標
% HYPO (%) (2.5% <)	39.1%/35.6%	赤血球レベルの指標
(10% <)	86.5%/20.6%	
CHr (pg/cell) (32.2 pg/cell >)	76.5%/73.4%	網赤血球レベルの指標
sTfR (ng/mL) (1,200 ng/mL <)	40.5%/33.9%	鉄欠乏および赤芽球量を反映

b.

鉄過剰の指標	感度/特異度	備考
TSAT (%) 50% <	対照	利用可能な鉄の指標
フェリチン (ng/mL) (800 ng/mL <)	46.7%/99.4%	貯蔵鉄
% HYPO (%) (10% >)	0%/90%	赤血球レベルの指標
	sample 中 max 10% 以下	
CHr (pg/cell) (33 pg/cell <)	61.5%/65%	網赤血球レベルの指標
sTfR (ng/mL) (1,000 ng/mL >)	52.4%/36.2%	鉄欠乏および赤芽球量を反映

%HYPO: 低色素性赤血球の割合 CHr: 網赤血球内ヘモグロビン含量
sTfR: soluble transferrin receptor (可溶性トランスフェリンレセプター)

いずれにせよ、どのような病態でも TSAT < 50% および血清フェリチン濃度 < 800 ng/mL ほどの高値まで鉄剤を投与し続けることは、鉄過剰の可能性から安易に勧めることはできない^{57~60)} (レベル B)。実際、この程度の鉄過剰症でも、感染症の発症リスクの増大や内分泌障害などが報告されている^{61~63)} (レベル C)。しかし、最近の鉄剤投与に関する総説⁶³⁾によれば、多くの引用文献からこれらのリスクは、少なくとも血清フェリチン濃度 > 500 ng/mL で懸念されるものであり、これ以下での過剰症に関する臨床的エビデンスは少ないとされている。しかし、これらの引用文献は全て欧米のものであり、わが国の CKD 患者に適応可能か否かは不明である。

限定された鉄指標の目標範囲を維持するように鉄剤を持続的に静脈投与するのではなく^{64~66)}、少なくとも 3 か月に 1 回は鉄の状態を評価し、鉄補充療法の開始基準を満たした場合のみに鉄剤の静注投与を一時的に行うという方法が、より安全な投与方法として推奨される^{67~69)} (レベル C)。

TSAT および血清フェリチン濃度を鉄過剰の診断法に利用した場合の感度と特異度は、いずれも不良であり⁷⁰⁾、鉄過剰の簡易診断は不可能である (表 3-1)⁵⁾ (レベル C※)。しかし、現時点では、血清フェリチン濃度や TSAT を鉄過剰の診断に利用せざるを得ないので、その許容範囲をどのように設定するかは、Hb 値上昇の程度と安全性のバランスを考えて、不十分なエビデンスに頼って決定するしかない。

欧米のガイドライン (TSAT > 20% および血清フェリチン濃度 > 100 ng/mL) に準拠した鉄補充療法で、HD 患者の菌血症のリスクが増加するとの報告⁷¹⁾や、血清フェリチン濃度 < 100 ng/mL の HD 患者に対して静注鉄剤投与を 10 週間継続したところ、Ht 値は 5% 上昇したが、血清フェリチン濃度とともに酸化ストレスのマーカ－である 8-OHdG が著明に上昇したとの報告⁷²⁾もあることから (レベル B※)、鉄過剰状態には十分な注意が必要である。

2004 年に HD 患者に対するガイドラインが策定され、鉄欠乏の診断基準として、血清フェリチン濃度 100 ng/mL、TSAT 20% 以下が推奨された。2005 年末の日本透析医学会の統計調査成績¹⁹⁾では、血清フェリチン濃度は 191.5 ± 327.7 ng/mL (Mean \pm SD) であるが、100 ng/mL 未満の症例が 34.7% を占めている。2006 年に ESA の包括化が行われ、rHuEPO の使用量が減少し、鉄剤使用量が増加した結果、血清フェリチン濃度が 241.4 ± 384.0 ng/mL (Mean \pm SD) と増加し、100 ng/mL

未満の症例が 29.4%に減少した。このような鉄剤使用量の増加がどのような臨床的影響をもたらすかは不明であるが、懸念される点も多い。

このような状況も考慮し、上記の値を推奨した。

2. 鉄剤の投与

【HD 患者】

1) 鉄剤の静脈投与は、1 回 40~50 mg を透析終了時にゆっくり回路内に投与する（意見※）。貧血の改善程度を勘案しながら、最大で週 1 回 3 か月間ないしは毎透析に計 13 回を投与の目安とする（意見※）。鉄剤の最終投与から 1 週間以上の間隔を空けて鉄の再評価を行う（推奨）。静注鉄剤投与禁忌あるいは慎重投与の病態があることに注意する必要がある。

【PD 患者および ND 患者】

1) 鉄剤の投与は経口投与を推奨する（意見※）。但し、経口鉄剤の投与が困難な場合や経口鉄剤だけでは鉄欠乏状態の改善が認められない場合は、静注鉄剤に変更する（積極的推奨）。

2) 経口鉄剤は鉄として 1 日あたり 100(105)~200(210) mg を投与する。静注投与の場合は鉄状態を確認しながら、通院時に 1 日 40~120 mg をゆっくり投与する（意見※）。

1) 鉄剤の選択と投与経路

鉄剤には、経口鉄剤と静注鉄剤がある。欧米では皮下注も推奨されているが、わが国では承認されていない。いずれの製剤も過量投与で過剰症を招くので、嚴重な鉄状態の監視が必要である。

2006 年の外来 HD 患者の EPO 包括化の影響により、EPO 投与量は減少したが Hb 値の低下は認められなかった²⁰⁾。一方で貧血の高度な患者ほど血清フェリチン濃度や TSAT が増加している状態であることも明らかになった。国際的な観察研究である DOPPS においても静注鉄剤の投与量の高い施設では死亡のリスクが高いことが明らかになっており、静注鉄剤の安易な使用は避けるべきであると考えられる。しかし、ESA 投与による急激な造血時の機能的鉄欠乏に応じるには、静脈内投与が必要であることが多い。静注用鉄剤として、わが国では含糖酸化鉄⁶⁷⁾、コンドロイチン硫酸鉄コロイド⁶⁸⁾（平成 20 年 5 月 9 日製造中止が報じられ、在庫のみ使用可能）、シデフェロン⁶⁹⁾が使用できる。

PD 患者および ND 患者への鉄剤の投与ルートについて KDOQI ガイドラインでは経口および静注のいずれも可能としている⁴⁾（レベル C）。通院頻度およびルート確保の観点から临床上は経口鉄剤には利便性があり、有効な症例も多い⁶⁴⁾（レベル A）。経口鉄剤はクエン酸第一鉄ナトリウム⁷³⁾、フマル酸第一鉄⁷⁴⁾、硫酸鉄水和物⁷⁵⁾が使用できる。いずれも消化器障害のある患者、発作性夜間血色素尿症の患者では慎重投与となっている。しかし、経口鉄剤で機能的鉄欠乏状態を解消不能な症例も多く、このような症例には静注鉄剤を使用すべきである。

2) 鉄剤の一回投与量と頻度

上記の鉄補充療法の開始基準を満たし、鉄剤投与の禁忌（下記参照）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）。機能的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変更する。

静注鉄剤は含糖酸化鉄（1 A, 2 mL, 鉄 40 mg）、コンドロイチン硫酸鉄コロイド（1 A, 10 mL,

40 mg), シデフェロン (1 A, 2 mL, 鉄 50 mg) を, HD 患者では最大で週 1 回 3 か月間ないしは毎透析に 13 回, 透析終了時に, 透析回路返血側よりゆっくりと投与する. この場合, 静注で投与される鉄の総量は $40 \text{ mg} \times 13 \text{ 回} = 520 \text{ mg}$ あるいは $50 \text{ mg} \times 13 \text{ 回} = 650 \text{ mg}$ となる. 一方, 通常の鉄欠乏性貧血患者に対して静注にて鉄剤を投与する場合には, 鉄過剰に陥らないように必ず下記の計算式で総不足 Hb 鉄量を計算し, これに不足貯蔵鉄量 (500 mg) を加えた量を総鉄投与量として投与を行うこととされている.

$$\text{総不足 Hb 鉄量} = (16 - \text{鉄剤投与前の患者 Hb 値}) / 100 \times \text{体重 (kg)} \times 65 \times 3.4^{48)}$$

この式を透析患者にあてはめた場合, 目標 Hb 値を 12 g/dL とすると, 総不足 Hb 鉄量は以下の式で計算できる.

$$\text{総不足 Hb 鉄量} = (12 - \text{鉄剤投与前の患者 Hb 値}) / 100 \times \text{体重 (kg)} \times 65 \times 3.4$$

仮に, Hb 値が 8 g/dL, 体重が 60 kg の患者の場合, Hb 値を 12 g/dL に上げるために必要な鉄の量は約 530 mg となる. 臨床的には, これに採血やダイアライザへの残血に含まれる Hb 鉄の量を加えた量の鉄 (1 年間に喪失する鉄の量を 2,000 mg と仮定すると, 1 か月当たり約 167 mg となる) を投与すればよいことになる. これは, 静注鉄剤を週 1 回 3 か月ないしは毎透析ごとに 13 回投与した場合の鉄とほぼ同程度の量となる.

静注鉄剤はいずれも, 投与直後に急激なショック症状を呈することがある^{76~79)}ので, 特に初回は十分な監視下に希釈した半量をゆっくり投与し, 投与後 1 時間程度観察して過敏反応が起きないことを確かめることが勧められる.

投与終了後 1 週間以上の間隔を空けて前記検査を反復して, 機能的鉄欠乏状態にあると判断されれば, 同上の投与を繰り返す. なお, 血清フェリチン濃度は, 鉄を静脈内投与した後には一時的に高値を示すので, 最終投与から 1 週間の間隔を空けて測定する必要がある³⁾ (レベル B).

PD 患者および ND 患者では, 鉄欠乏状態にあると判断され, 鉄剤投与の禁忌 (下記参照) がない場合, 経口鉄剤を鉄として 1 日あたり 100 (105) ~ 200 (210) mg 投与する. 通院時の検査で鉄欠乏状態の改善および Hb 値の改善が認められない場合は, 静注鉄剤に変更すべきである. PD 患者や ND 患者を含む臨床試験において, 経口鉄剤に比して静注鉄剤の使用による Hb 値の上昇や, ESA 投与量の減少が認められている^{80,81)} (レベル A). 静注鉄剤を投与する場合は, 鉄状態を確認しながら, 通院時にゆっくり静脈内投与する.

3) 鉄剤投与の禁忌

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, 適応を十分に検討する.

(静注鉄剤)

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, 鉄剤および鉄剤添加物に過敏症の場合
- (2) 鉄過剰症を疑わせる既往歴や症状, 大量輸血歴, ヘモジデローシス⁸²⁾, ヘモクロマトーシス, 鉄骨症⁸³⁾などのある場合
- (3) 重篤な肝障害のある場合
肝障害を増悪させるおそれがある⁸³⁾.

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の場合
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、真菌症などの合併や増悪が報告されている^{71,84)}。

(3) ウイルス性肝炎

鉄欠乏状態では、肝機能異常の改善、インターフェロンへの反応性改善などが報告されており、鉄剤投与により逆効果が発生する可能性がある⁸⁵⁾。

(4) 腎障害のある場合

静注鉄剤により腎障害が悪化する可能性がある。PD 患者および ND 患者に対する静注鉄剤の投与時には残存腎機能の評価に十分注意する。

(経口鉄剤)

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、鉄剤および鉄剤添加物に過敏症の場合
- (2) 鉄過剰症を疑わせる既往歴や症状、大量輸血歴、ヘモジデローシス⁸²⁾、ヘモクロマトーシス、鉄骨症⁸³⁾などのある場合

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) 胃腸疾患（消化器潰瘍、慢性潰瘍性大腸炎、限局性腸炎など）のある場合
潰瘍や炎症を増悪させる可能性がある。
- (2) 発作性夜間血色素尿症の場合

第4章 ESAの投与方法—投与経路，投与量—

【HD患者】

- 1) 投与経路については，透析回路を通しての静注を推奨する（推奨）。
- 2) 投与量については，rHuEPOを静注で1回1,500単位，週3回投与から開始し，目標の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はrHuEPOから切り替えて使用し，それまでのrHuEPOの投与量に応じ，1回10～40 μ g，週1回または2週に1回で投与を開始する。目標の貧血改善効果が得られない場合は，1回180 μ gまで増量投与することができる（意見※）。
- 3) 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（意見）。

【PD患者】

- 1) 投与経路については，rHuEPOは皮下注を推奨する（推奨）。DAは現時点では静注のみ認可されている。
- 2) 投与量については，rHuEPOを皮下注で1回6,000単位，週1回投与から開始し，目標の貧血改善効果が得られた場合，1回6,000～12,000単位，2週に1回投与する（意見※）。DAはrHuEPOから切り替えて使用し，それまでのrHuEPOの投与量に応じ，静注で1回30～60 μ g，週1回または2週に1回から投与を開始し，目標の貧血改善効果が得られた場合，1回60～180 μ g，4週に1回投与する（意見※）。
- 3) 投与量や投与回数は，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（意見）。なお，rHuEPOについては，現在わが国で認可されている使用方法では，貧血改善目標を継続的に維持することが困難な場合がある（意見※）。

【ND患者】

- 1) 投与経路については，rHuEPOは皮下注を推奨する（推奨）。（DAは，ND患者に対し現時点ではわが国では使用が認可されていない）。
- 2) 投与量については，rHuEPOを皮下注で1回6,000単位，週1回投与から開始し，目標の貧血改善効果が得られた場合，1回6,000～12,000単位，2週に1回投与する（意見※）。
- 3) 投与量や投与回数は，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（意見）。なお，rHuEPOについては，現在認可されている使用方法では，貧血改善目標を継続的に維持することが困難な場合がある（意見※）。

1. ESA の投与経路—静注と皮下注—

- 1) HD 患者では, ESA の投与は透析回路から, 原則として透析終了時に静注する (推奨).
- 2) PD 患者および ND 患者では, rHuEPO については皮下注を推奨する (推奨). 鉄剤の静注を併用する際には, ESA の静注を推奨する (意見※). DA については, 現時点では認可されている PD 患者には静注を推奨する (ND 患者に対する投与は現時点では認可されていない).

わが国では, 平成 2 年度厚生科学研究班 (平澤由平班長)²¹⁾の提言に基づいた保険医療制度により, rHuEPO の投与経路は, HD 患者では静注に限られ, 皮下注は PD 患者や ND 患者のみで認可されている. 一方, 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, 皮下注の方が有利であると指摘している^{86~98)} (レベル A).

これらの成績から, 従来の腎性貧血治療に関する欧米のガイドライン^{99,100)}では, ND 患者や PD 患者に限らず HD 患者においても皮下注が推奨された. 皮下注は, 欧米では自己注射も認可されていることもあり, ND 患者や PD 患者については, 依然として推奨されているが, 赤芽球癆 (PRCA) の発症を契機として, 現在の欧米のガイドラインでは, HD 患者については皮下注と比較して簡便な静注が好ましいとの見解になっており^{3,4)}, わが国の 2004 年版ガイドラインでも静注を推奨した⁵⁾ (レベル C※).

rHuEPO の皮下注の最大の利点は, 投与量の減量効果とそれに基づく医療費節減効果である. 不利な点は, 皮脂厚による吸収率のばらつき, 注射局所の疼痛などがあげられる. 皮下注の薬物動態の特徴は, 血中 EPO 濃度が 100mIU/mL 程度の低値で長時間維持されることで (high time-averaged plasma concentration), 低い生物学的利用率にもかかわらず, 静注以上の貧血改善効果を発揮する要因となっている¹⁰¹⁾ (レベル A).

rHuEPO の静注は, 投与した rHuEPO が全て体循環血中に移行することを目的としている. 薬物動態では, 投与直後から血中 EPO 濃度が急激に上昇した後に急速に低下することが特徴で, トラフ値は皮下注よりも低値となる. この特徴が臨床的な rHuEPO 抵抗性の原因である可能性が指摘されている. すなわち, Rice ら¹⁰²⁾は静注で血中 EPO 濃度が急激に低下することで, 骨髄から放出されてもまない新生赤血球の崩壊 (neocytolysis) が誘発されると報告している (レベル C).

1991 年に Bommer ら⁸⁶⁾が最初に報告して以来, rHuEPO の静注と皮下注の有用性の検討は欧米を中心に行われ, 大部分は皮下注の有用性を指摘している. わが国でも HD 患者を対象とした比較試験が 2 件報告^{103,104)}されている. いずれも, 静注から皮下注への変更により総投与量を約 30%¹⁰³⁾, 38%¹⁰⁴⁾減量でき, 皮下注の有効性を指摘している (レベル A※). なお, 詳細は第 7 章で述べられているが, 皮下注例の PRCA 発症頻度が静注例よりも約 33 倍と高いことが報告されている¹⁰⁵⁾. PRCA は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ついても, 極めて少数であるが PRCA 発症例が報告されており^{106,107)}, 注意が必要である.

このような状況を考慮すると, rHuEPO については, 維持効果の観点から, PD 患者および ND 患者に対しては皮下注が推奨される. 一方, HD 患者については, 痛みや簡便性の観点から静注投与が妥当と考えられる.

DA については, 欧米では 2001 年に HD 患者, PD 患者および ND 患者に対する静注, 皮下注が認可されていたが, わが国でも 2007 年 4 月 HD 患者および PD 患者に対する静注が認可された. 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¹⁰⁸⁾。わが国では、ND 患者および皮下注については、現時点では認可されていない。DA に関しては、現時点では、認可されている HD 患者および PD 患者に対する静注を推奨する。

現在臨床試験が進められている DA や CERA などの ESA については、今後、改めて適切な投与経路を検討する必要があるものと考えられる。

2. ESA の投与量

- 1) rHuEPO は、HD 患者では、静注で 1 回 1,500~3,000 単位を週 3 回から投与開始する。投与中は上昇速度に注意し、過剰な造血による高血圧症の発生などに注意する。4 週間後、Hb 上昇度 1 g/dL 未満の場合には静注 1 回 3,000 単位、週 3 回投与を続ける。PD 患者および ND 患者では、皮下注で 1 回 6,000 単位を週 1 回から投与開始し、目標の貧血改善効果が得られた場合、1 回 6,000~12,000 単位、2 週に 1 回投与する (意見※)。PD 患者および ND 患者において、現在認可されている使用方法では、貧血改善目標を継続的に維持することが困難な場合がある (意見※)。
- 2) DA は HD 患者および PD 患者において rHuEPO から切り替えて使用し、それまでの rHuEPO の投与量に応じ、HD 患者では静注で 1 回 10~40 μg 、週 1 回または 2 週に 1 回から投与を開始する (意見※)。PD 患者では、1 回 30~60 μg 、週 1 回または 2 週に 1 回から投与を開始し、目標の貧血改善効果が得られた場合、1 回 60~180 μg 、4 週に 1 回投与する。いずれも、目標の貧血改善効果が得られない場合は、1 回 180 μg まで増量投与することができる (意見※)。
- 3) なお、いずれの薬剤も効果が不十分な場合には ESA 低反応性と判断し原因を検索する必要がある (意見※)。

HD 患者に対する rHuEPO の投与量について、前述の厚生省科学研究班²¹⁾は、Ht 値が 25% 未満の HD 患者では目標 Ht 値として 30% を設定し、1,500 単位の週 3 回静注から開始し、4 週間後の Ht 上昇度が 3% 未満の場合には、3,000 単位の週 3 回静注に増量し、さらに 4 週間観察し、それでも Ht 上昇度が 3% 未満の場合、6,000 単位の週 3 回静注に増量する治療指針を示した。6,000 単位の週 3 回静注によっても目標に達しない場合には rHuEPO 抵抗性と判断して原因を検索すべきであると提唱した。しかし、1 回 6,000 単位、週 3 回静注は現行の用法・用量の枠を越えており、実際に適用することは困難な状況にある。

いずれの段階でも、目標値に達した以後は、それまでの投与量の 1/3~1/2 量に投与量を減じて維持量とする。わが国では、rHuEPO の添付文書には、週 3 回の血液透析終了時に 3,000 単位 (150~180 単位/kg/週) の静注から開始すべきであると記載されているが、厚生科学研究班のガイドラインが適用され、1 回 1,500 単位から開始することが多い。初回投与量は少量として、貧血是正速度を観察しながら、不十分と判断された場合には、徐々に漸増させる方法が一般的である。わが国においては、臨床応用の開始当初から、高血圧性脳症様のけいれん発作など重篤な副作用発症例の頻度が欧米にくらべて少なかった。厚生省科学研究班が示した「低用量から開始すべき」との提言が寄与した可能性がある。

PD 患者および ND 患者に対する rHuEPO の投与量は、臨床試験結果をもとに皮下注で 1 回 6,000 単位を週 1 回から投与開始し、目標の貧血改善効果が得られた場合、1 回 6,000~12,000 単位、2 週に 1 回投与するべきと添付文書に記載された。当時は是正目標値に関する議論が充分ではな

く、投与量の設定は、Hb 値の変化量をもとに行われたが、今回提示した是正目標値の維持は、添付文書に従った使用方法では困難な場合がある^{55,109)}。また、PD 患者および ND 患者では、自己注射が認められていないわが国では貧血改善目標を維持することはなおさら難しいと言わざるを得ない。

DA は添付文書上、rHuEPO から切り替えて使用することとされている。切り替え時の開始投与量は、それまでの rHuEPO の投与量に応じ、HD 患者では 10~40 μg 、PD 患者では、30~60 μg の範囲で設定する。HD 患者では週 1 回または 2 週に 1 回²⁴⁾、PD 患者では、週 1 回、2 週に 1 回または 4 週に 1 回投与が認可されており、検査日程や通院頻度などに応じて、適切な投与間隔を設定することができる。1 回当たりの投与量は投与間隔により異なるが、週当たりの投与量の平均は、どの投与間隔でも 20~30 μg 程度である。

ESA の投与量は、患者の病態に応じて、是正目標値や是正速度を設定して決定されなければならない。貧血改善に際して、rHuEPO の臨床使用開始当初であった平成 2 年度厚生科学研究班では、週当たりの Ht 上昇率が持続的に 1% 以上では高血圧の増悪や新たな血圧上昇をもたらし、降圧薬の開始や増量を要する場合が多く、貧血改善速度を週当たり Hb 値 0.3~0.4 g/dL (Ht 値 1%) を超えないことが副作用予防の観点から重要であると報告された²¹⁾ (レベル C*)。一方、欧米のガイドラインでは、貧血改善は 1 か月当たり 1~2 g/dL とされており^{3,4)}、海外 ESA の添付文書においても、2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値の増加があった場合には ESA を減量するよう指示されている。さらに 2007 年 9 月に開催された米国 FDA による ESA の使用方法の再検討でも同様の報告が行われ、心・血管系合併症を有する HD 患者を対象とした NHCT study では、週当たり 0.55 g/dL を超えなければ、新たな心・血管系合併症発症のリスクは変わらないことが報告された⁴⁴⁾ (図 2-2) (レベル B)。さらに ND 患者を対象とした CHOIR study においては、週当たりの上昇速度はリスクとならず、逆に下降速度が速い程リスクの高いことが報告された⁴⁴⁾ (図 2-2) (レベル B)。また、ESA の造血に伴う血圧上昇は副作用というより、血液粘度の上昇などに伴う随伴症状との理解が定着し、早期から高血圧の発症を予防する手段が用いられ、わが国でも急激な造血に伴う高血圧脳症などの合併症は、2000 年以降ほとんど報告されなくなっており、週当たり Hb 値 0.5 g/dL 以内の上昇であれば問題ないものと考えられる。さらに投与開始時の Hb 値も大きな要因であり、可能な限り輸血を避けるべく、開始時 Hb 値が低値であれば、より急速な Hb 値の改善が求められる場合もある。

投与中は、頭痛を代表とする自覚症状の発現、血圧上昇や高血圧への対応、HD 患者ではバスキュラーアクセス閉塞などの有害事象を予防することが重要である。

FDA の再調査の結果、Hb 値の急激な上昇よりも、むしろ急激な低下が有害事象に繋がるリスクが明らかとなり、Hb 値の cycling (変動) が大きな問題として取り上げられつつある^{44,110)} (レベル B)。これを予防するためには、可能な限り休薬を避け、減量にて対応し¹⁰²⁾、ESA に対する反応の低下が出現すれば、Hb 値の低下する前に ESA の増量を考慮すべきである。

第 5 章 ESA 低反応性（抵抗性）

1) わが国では ESA の添付文書の記載内容を援用し、鉄欠乏がない条件下で、下記の場合を ESA 療法低反応性（抵抗性）とする。

【HD 患者】

rHuEPO は 1 回 3,000 単位を週 3 回（週当たり 9,000 単位）静注で使用，DA では 60 μg 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を ESA 療法低反応性とする（意見※）。

【PD 患者】

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 では 60 μg 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を ESA 療法低反応性とする（意見※）。

【ND 患者】

ND 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を rHuEPO 療法低反応性とする（意見※）。しかし，現在使用可能な rHuEPO の用法用量では目標 Hb 値の達成が困難なことがあるため（現時点では DA は ND 患者に使用できない），现阶段で rHuEPO 療法低反応性の定義は困難であると考えべきである。

2) 現実に遭遇する ESA 療法低反応性の原因の多くは鉄欠乏による。鉄欠乏がない場合は，その他の原因を検索すべきである（推奨）。

1. 低反応性の定義

通常，ESA 療法抵抗性とは絶対的なものではなく相対的なものである。このため，「ESA 療法抵抗性」より「ESA 療法低反応性」と表現すべきである（推奨※）。

ESA 療法低反応性の明確な定義は存在しない。

ESA 療法および鉄補充療法の低反応として，KDOQI ガイドラインでは Hb 値が維持されている状態での ESA 必要投与量の有意な増加，あるいは ESA 投与量が一定な状態での Hb 値の有意な減少，並びに ESA 療法が rHuEPO で 500 単位/kg/週以上にもかかわらず Hb 値が 11 g/dL 以上に増加しない場合などとし，このような場合は患者に特異的な低反応の原因を評価すべきであるとしている⁴⁾（レベル C）。また，米国で週当たり 30,000 単位（70 kg 換算で 428 単位/kg/週）を投与されている Hb 値 11 g/dL 未満の患者のうち 6 か月間目標に達しない患者は 1% 未満であるとしている⁴⁾（レベル C）。

EBPG では，rHuEPO で 300 単位/kg/週（およそ 20,000 単位/週），DA で 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （およそ 100 $\mu\text{g}/\text{週}$ ）以上でも目標 Hb 値に到達できない場合，あるいはその目標 Hb 値（Ht 値）の維持に高用量を必要とする場合をいわゆる ESA 抵抗性としている³⁾（レベル B）。抵抗性とは通常絶対的な

ものではなく相対的なもので、むしろ「ESA 療法低反応性」と表現すべきであり、各個人の不確定要素と初期投与量に依存するとしている。

また、PD 患者や ND 患者における ESA 低反応性の基準に関しては、腎性貧血治療に関する欧米のガイドラインのいずれにも HD 患者と区別して明示されていない。

本邦では ESA の添付文書の記載内容を援用し、貧血改善効果が得られない場合を一般的に ESA 療法低反応性とする。すなわち HD 患者では rHuEPO は、静注で 1 回 3,000 単位、週 3 回 (9,000 単位/週)、DA は静注で週 1 回 60 μg (60 μg /週) を使用しても貧血改善効果が得られず、目標の Hb 値が到達できない場合とする。

PD 患者では、rHuEPO は皮下注で週 1 回 6,000 単位、DA は静注で週当たり 60 μg でも貧血改善効果が得られず、目標 Hb 値が到達できない場合とする。ND 患者では、rHuEPO は皮下注で週 1 回 6,000 単位でも貧血改善効果が得られない場合とする。しかしながら、PD 患者においては現行の保険診療範囲内の用量では目標 Hb 値を 11 g/dL 以上に維持することが困難な場合が多く、11 g/dL 以上への達成は 30% 程度⁵⁵⁾ (レベル B※)、ND 患者では、鉄状態の充足下においても目標 Hb 値 11 g/dL 以上への達成は 50% 程度との報告がある¹⁰⁹⁾ (レベル C※)。

上記の ESA 療法低反応性は、わが国の ESA の添付文書によれば HD 患者では週当たりの最大投与量が rHuEPO では 9,000 単位、DA では HD 患者で週当たりの維持投与量が 60 μg と設定されているからであり、科学的根拠による定義ではない。体重 50~60 kg の患者で換算すると rHuEPO では 150~180 単位/kg/週、DA は 1~1.2 μg /kg/週の静注量に相当し、欧米のガイドラインに比べると遥かに少ない。なお、添付文書では DA の 1 回当たりの最大投与量は 180 μg とされている。

ESA 療法低反応性の定義は今後の ESA 療法の適応拡大、投与量や目標 Hb 値の達成率などを考慮して検討されるべきであり、これがさらに保険診療における使用可能な投与量に反映されるべきである。

2. ESA 療法低反応性の原因

ESA 療法低反応性の最大の原因は絶対的あるいは機能的鉄欠乏状態である。その他の要因も複数知られている (推奨)。

鉄を十分補給された状態では、90% の例で、低反応基準とされる ESA 投与量より遥かに少ない量で造血が期待できる¹¹¹⁾ (レベル B)。すなわち ESA 療法低反応性の最大の原因は絶対的あるいは機能的鉄欠乏状態である。従って ESA 療法低反応性が疑われる場合は、まず鉄の評価のための検査を実施し、鉄欠乏の有無を確認し、鉄欠乏が否定されれば他の原因を鑑別する。鉄欠乏がない状態でも ESA 反応が不良な場合、表 5-1、表 5-2 のような以下の要因を検討すべきである。

有力な原因

1) 失血・出血

長期にわたる血液喪失は鉄欠乏の誘因となる。消化管出血や性器出血は頻度の多い失血の要因であり、出血の有無を確認することが重要である。HD 患者ではダイアライザでの残血も考慮する。

2) 造血阻害・障害、造血基質の欠乏

急性・慢性的な感染症や移植臓器の慢性拒絶反応、悪性腫瘍を背景とした炎症は、慢性疾患に伴

表 5-1 ESA 療法低反応性の有力な原因

・出血・失血 消化管や性器からの慢性失血 ¹¹⁷⁾ , ダイアライザの残血
・造血阻害, 造血器基質の欠乏 感染症 (血液アクセス, 腹膜アクセス感染), 炎症, 外科的感染症, 結核症, AIDS, 自己免疫疾患 ^{118~120)} 移植腎の慢性拒絶反応 ¹²¹⁾ 高度の副甲状腺機能亢進症 (線維性骨炎) ¹²²⁾ アルミニウム中毒症 ^{123~126)} 葉酸, ビタミン B ₁₂ 欠乏 ^{127, 128)}
・造血器腫瘍, 血液疾患 多発性骨髄腫 ^{129, 130)} その他の悪性腫瘍 ¹³¹⁾ 溶血 ¹³²⁾ , 異常ヘモグロビン症 (α , β サラセミア ^{133, 134)} , 鎌状赤血球性貧血 ¹³⁵⁾
・脾機能亢進症 ¹³⁶⁾
・抗 EPO 抗体の出現 ¹³⁷⁾

表 5-2 ESA 療法低反応性が疑われる原因

不十分な透析 ¹³⁸⁾ , 透析液の非清浄化 ¹³⁹⁾ , 尿毒症物質の貯留 低栄養 ¹⁴⁰⁾ カルニチン欠乏 ¹⁴¹⁾ ビタミン C 欠乏 ¹⁴²⁾ ビタミン E 欠乏 ¹⁴³⁾ 亜鉛欠乏 ¹⁴⁴⁾ , 銅欠乏 ¹⁴⁵⁾ ACE 阻害薬の投与 ¹⁴⁶⁾
--

う貧血 (ACD) として低反応の原因とされている。ACD では鉄利用障害のほか, TNF- α や IL-6 などの造血阻害を引き起こす炎症性サイトカインが増加することが知られており¹¹²⁾, これらのサイトカインが赤血球前駆体の初期成熟を阻害する。

二次性副甲状腺機能亢進症ではしばしば低反応を認め, 副甲状腺摘出術によって反応性の改善する症例が報告されている。副甲状腺ホルモンは造血阻害作用を有し, さらに線維性骨炎による骨髄の占拠が造血の場を奪う。HD 患者の国際的な観察研究である DOPPS では, PTH 600 pg/mL 以上の高値群で 150~300 pg/mL 群に比べ rHuEPO 必要量が週当たり 1,700 単位上回った¹¹³⁾。

アルミニウムはヘモグロビン合成を阻害し小球性低色素性貧血を招く。葉酸, ビタミン B₁₂ は赤血球の産生に必須な成分であり, 不足の場合には反応性が低下することがある。脾機能亢進症では赤血球が脾に抑留され, 赤血球寿命が短縮し網赤血球は増加しても貧血の改善に至らない場合がある。

3) 血液疾患, 造血器腫瘍

多発性骨髄腫では ESA が全く無効とはいえないが, 低反応の個人差が大きくその理由は不詳である。その他の悪性腫瘍でも, 単なる慢性腎不全の貧血治療よりは大量の ESA を必要とするが, この場合にも TNF- α などの関与が想定される。

溶血は機械的にも免疫学的にも発生し, ESA 療法低反応の誘因となる。異常ヘモグロビン症では長期大量の ESA を必要とする。

まれに抗 ESA 抗体の発現を伴う PRCA が報告されている。海外では rHuEPO および DA で報告があり, 本邦でも rHuEPO で発症例が報告されている^{106, 107, 114)}。

KDOQI のガイドライン⁴⁾では PRCA の診断として, 週当たり 0.5~1 g/dL 程度の突然で急激な Hb 値の低下または輸血の必要性があり, 血小板と白血球が正常で, 網赤血球の絶対値が 10,000/ μ L 以下を提示している。確定診断には抗 ESA 抗体の検出を要する。

疑われる原因

1) 尿毒症の蓄積・透析不足, 透析液の清浄化

不十分な透析が ESA 療法低反応の直接原因となることは明らかである³⁾。逆に長時間の緩徐透析や連日長時間夜間透析では貧血改善効果が知られている。HD 患者では透析量の増加が治療抵抗性を改善させるとの報告がある。また、透析液の清浄化³⁾や HDF³⁾の施行により反応性が向上すると報告されている。

PD 患者では残存腎機能の低下に伴って低反応性が発現し、HD との併用により改善することがある。

ND 患者では腎機能低下の進行、尿毒症の悪化に伴って ESA 低反応性が出現する。

2) 栄養素欠乏

低栄養は透析患者でしばしば認められるが³⁾、Alb 濃度と Hb 値はよく相関する。また、低 Alb 血症は炎症とも関連する。さらに低栄養状態ではカルニチンやビタミン摂取の不足、亜鉛欠乏などとも強く関連する。

カルニチンは赤血球の膜成分である脂肪酸合成に関与している。一方では透析患者の多くの例でカルニチン欠乏が存在し、ESA 必要量が増加する。

ビタミン C は貯蔵鉄を動員すると想定され、ESA の作用を補強するとする報告がある¹¹⁵⁾。ビタミン E は抗酸化作用を介して ESA の効果を補強している可能性がある。亜鉛欠乏例では貧血発症が知られているが透析患者でも血清亜鉛濃度が低い例が多く、亜鉛投与で ESA 投与量が減少できた報告がある。また、完全静脈栄養中の腎不全患者では銅欠乏が原因となることも報告されている。

3) 薬剤

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は ESA 療法低反応を招くとする報告が多く、PD 患者でも同様の報告がある¹¹⁶⁾。

第 6 章 慢性腎臓病患者への輸血

ESA の使用や鉄剤の使用により慢性腎臓病患者への輸血の頻度は低下している。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いる。

1. 輸血の適応について

赤血球輸血の適応は、重症貧血症例、極端な ESA 低反応例、出血や溶血による急激な貧血の進行例、手術時などに限られるべきである。

透析技術の向上による透析効率の向上、透析時の失血の減少、ESA の使用や鉄剤の適切な使用などにより、腎性貧血は著しく改善され、腎不全患者への輸血の頻度は低下している。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、今後もその必要性は皆無にはならないと予測される。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も必須である¹⁴⁷⁾。一般に、慢性的な貧血では Hb 値が 7 g/dL あれば貧血による臨床症状は現れないことが多い。しかし、貧血による臨床症状の現れ方は、合併症の有無、日常生活や社会的活動状況などによって患者ごとに異なる。従って、輸血による貧血の治療は、患者の状態を注意深く観察し、個々の患者ごとに目標の Hb 値を決め、必要最小限の輸血量に留めて実施することが大切である。なお、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、患者に輸血の必要性とリスクを分かりやすく説明し、同意を得た上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以下に示す。(表 6-1)

表 6-1 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
不安定な血液循環動態に関連した急性血液喪失を呈する患者
重症狭心症患者
出血量の多い手術患者
極端な ESA 低反応性患者

2. 輸血を行う際の注意

輸血による副作用の発現に注意する。

輸血を避ける主な理由は、① MHC 抗原による感作、② 溶血性副作用、③ 非溶血性副作用（アレルギー反応、アナフィラキシー、輸血関連急性肺障害、感染症、鉄過剰症等）などが危惧されるからである。その他、④ 貧血改善効果が短期的であるということも挙げられる。

平成 19 年 1 月 16 日以降、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。しかし、僅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

い. 従って, 将来移植を受ける可能性のある患者への輸血は慎重にすべきである. 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 rHuEPO 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が行われている.

第 7 章 ESA の副作用と随伴症状

ESA の副作用としては高血圧，血栓塞栓症，PRCA などがある。これらの出現には注意すべきである（積極的推奨）。

1990 年わが国で rHuEPO が実用化されてから多くの副作用・随伴症状が報告されてきた。そ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を取りあげる。また，本邦においても 2007 年 4 月に「透析施行中の腎性貧血」を適応症として DA が認可されたが，その副作用と随伴症状は，rHuEPO とほぼ同様である^{24,148~151)}（レベル A※）。

1. 血圧上昇

急激な Hb 値（Ht 値）の上昇により，高血圧を惹起する症例が存在する。

高血圧の発症を含めた血圧上昇の発現頻度（主治医が副作用と判定）は，rHuEPO については，わが国の臨床試験データや市販後臨床成績から 3~7% 程度と諸外国の成績 20~30% に比して低値である。しかし，限られた対象症例数では 35.6% に上るとの報告もある¹⁵²⁾。一方，DA では，国内臨床試験成績において高血圧が 11.1%，血圧上昇が 6.0% と報告されている¹⁵³⁾（レベル C※）。血圧上昇は，ESA による貧血改善の結果発生するものであるため，副作用というよりも随伴症状として捉えるべきである。

血圧上昇の機序としては，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，血液粘度が亢進することなどによる末梢血管抵抗の増加に対し，心拍出量の反応性低下が欠如ないしは不十分であることが主因とされる。その他に，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リング，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，こうした要因が潜在的にあり血圧上昇をきたしやすいとの見解もある¹⁵⁴⁾。また，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 アレルとの関連性を示唆した成績もある¹⁵⁵⁾（レベル B※）。

重篤な高血圧を防ぐに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当初より推奨されている。欧米のガイドライン^{3,4)}には，貧血改善は 1 か月で 1~2 g/dL との記述があり，海外 ESA の添付文書においても，2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値の増加があった場合には ESA を減量するよう指示がある。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。治療としては，HD 患者では，循環血液量増加（体液過剰）があればまず DW を低下させ，効果を確認しつつ適切な降圧薬療法を行う必要がある。

rHuEPO が市販された当時，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，近年は血圧管理が適切に実施されほとんど認められなくなっている。

表 7-1 ESA の副作用

1	エビデンスレベルの高い文献で証明されている副作用
	高血圧
	血栓塞栓症
	抗 EPO 抗体出現に起因する PRCA
2	その他報告のある副作用
	痙攣発作
	透析効率の低下
	体外循環回路残血凝血の増加
	抗凝固薬必要量の増加
	高カリウム血症
	高リン血症
	感冒様症状
	骨髓線維症
	幻視

2. 血栓塞栓症

Hb 値 (Ht 値) 上昇による血栓塞栓症の発症リスクがある。

大規模集団を対象とした観察では, rHuEPO 投与に伴う血栓塞栓症の発症リスクの増加は, わが国では沖縄からの報告¹⁵⁶⁾ (レベル C※) を除き認められない. 因果関係を否定できない個々の症例報告は少数だが存在する. 海外の成績ではシャント (とく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が, そのリスクは Hb 値 (Ht 値) の正常化に伴って増加するとされる⁴³⁾ (レベル A). 虚血性心疾患や心不全を合併した透析患者では正常 Hb 値 (Ht 値) で死亡, 非致死性心筋梗塞発症のリスクの増加が報告されている³⁹⁾ (レベル A). しかし, これらの成績をすべて一般の透析患者に適応できる医学的根拠はなく, わが国の DA の検討においても, Hb 値の増加に伴う血栓塞栓症の増加は認められていない²⁴⁾ (レベル B※). ND 患者でも目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL とした CHOIR study 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高値を示したことが報告¹⁸⁾されたが, 脳・心血管系疾患の既往を有する患者が非常に多く, 本試験成績をそのままわが国の患者集団²⁷⁾に当てはめることは困難である. しかしながら, 重篤な脳・心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充分注意する必要があると考えられる (第 2 章参照).

3. 赤芽球癆

抗 EPO 抗体により, PRCA が発生した症例がある。

PRCA は抗 EPO 抗体 (中和抗体) の出現により発症する例がある¹⁵⁷⁾.

1998 年以降, ヨーロッパを中心に, 主として 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¹³⁷⁾. 全世界の rHuEPO の投与総数に対する PRCA の発症頻度は極めて低いが, 一般に知られているとおり, 今回の rHuEPO による PRCA についても, 皮下注例の発症頻度は静注例よりも約 33 倍と高いことが明らかになった¹⁵⁸⁾. PRCA の成因機序は明らかではないが,

その後、新規 PRCA の発症頻度は 1998 年以前の頻度に低下し、ヨーロッパで一旦禁忌となっていた EPREX® の皮下注も再認可されている。なお、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ついても、極めて少数であるが PRCA 合併例が報告されている^{106,107,114)} (レベル C※)。

一方、DA については、海外でのみ抗 EPO 抗体に伴う PRCA 合併例が報告されている^{159,160)}。

このような状況を考慮すると、ESA に対する抗体産生による有害事象が再度発生する可能性は否定できず、厳重な監視が必要である。

4. その他

痙攣発作、透析効率の低下、体外循環回路残血・凝血の増加、抗凝固薬必要量の増加、高カリウム血症、高リン血症、感冒様症状、骨髄線維症、幻視など多くの随伴症状・副作用が報告されているが、ESA との関連性は薄い。現時点では注目に値するとは考えにくい事項と思われる。

第 8 章 小児患者の腎性貧血治療ガイドライン

はじめに

小児腎性貧血治療のガイドライン（治療指針）作成の機運は国際的にも高まっており、2003年にEPPWG¹⁶¹⁾から、そして2006年にKDOQI⁴⁾からガイドラインが発表されている。特に、2006年に発表されたKDOQIからの腎性貧血治療ガイドライン⁴⁾は、NKF-K/DOQI 2000⁴⁰⁾とEBPG2004³⁾を進化・集約する形でまとめられ、そして、今回初めて小児のセクション（Section III）が加えられた。しかしながら、小児では表 8-1 に示した理由等でガイドライン作成が困難な状況にある。そのため2006年のKDOQIガイドライン⁴⁾では、1) 小児のエビデンスが不足しているため、Clinical Practice GuidelinesではなくてClinical Practice Recommendationsであること、そして2) 豊富な成人のデータを背景にして、成人のガイドライン内容が小児でも妥当な場合にはそのまま当てはめ（fully applicable to children）、一方、小児への特別な配慮が必要な事項のみを明示（applicable to children, but needs modification）している。本ガイドラインも2006年のKDOQIガイドライン⁴⁾と同様な考え方で作成することとした。そのため、腎性貧血の診断と基準、鉄の評価と補充療法、ESA 低反応性（抵抗性）、慢性腎臓病患者への輸血、そしてESAの副作用と随伴症状などに関する事項は、前述の成人のガイドラインに詳述されているので、それらの内容をよく理解したうえで適用していただきたい。なお、本ガイドライン作成に際しては、KDOQI 2006⁴⁾を中心に、EPPWGからのガイドライン¹⁶¹⁾、1999年の総説¹⁶²⁾や2005年の教科書¹⁶³⁾、2006年以降の論文や学会発表、さらに国内で実施された臨床試験^{164~169)}のデータも再度解析したうえで、わが国の実状に即したガイドライン（治療指針）を提示できるよう心がけた。

1. 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、年齢・性別に応じた基準値の5パーセント以下をもって貧血の診断基準値とする（意見）。
- 2) 腎性貧血の主因は腎障害に伴うEPOの産生低下であり、これ以外に貧血の原因疾患が認められない時に初めて診断される。ND患者では血中EPO濃度の測定が有用なことがある（意見※）。

小児は成人にくらべて慢性腎臓病の早期から貧血が出現することが報告されている。米国のUSRDSの報告によれば透析導入時の平均eGFRは10.3 mL/min/1.73 m²であり、この時点で35~40%の患者がすでにESA療法を受けていることから、早期に腎性貧血が出現していると考えられる¹⁷⁰⁾（レベルB）。

米国のNHANESのような系統だった大規模な疫学調査は日本では少ないことから米国の基準を

表 8-1 小児でガイドライン作成が困難な理由

- ・慢性腎臓病患者数が少ない
- ・長期透析患者数が少ない（比較的早期に腎移植実施）
- ・エビデンスを得るための大規模RCT研究の実施が困難
- ・新生児期から思春期まで特質の異なる幅広い年齢層を対象とする
- ・代謝、成長・発達、精神心理的要因が成人とは大きく異なる

表 8-2 小児（1 歳以上, 19 歳未満）の Hb 基準値 (g/dL)

	男児			女児		
	平均	SD	<5 th percentile	平均	SD	<5 th percentile
1 yr<	14.7	1.4	12.1	13.2	1.1	11.4
1-2 yr	12.0	0.8	10.7	12.0	0.8	10.8
3-5 yr	12.4	0.8	11.2	12.4	0.8	11.1
6-8 yr	12.9	0.8	11.5	12.8	0.8	11.5
9-11 yr	13.3	0.8	12.0	13.1	0.8	11.9
12-14 yr	14.1	1.1	12.4	13.3	1.0	11.7
15-19 yr	15.1	1.0	13.5	13.2	1.0	11.5

NHANES III data, United States, 1988-94 (文献 171 より引用)

表 8-3 小児（生後から 2 歳）の Hb 基準値 (g/dL)

	平均	-2 SD
Term (cold blood)	16.5	13.5
1-3 d	18.5	14.5
1 wk	17.5	13.5
2 wk	16.5	12.5
1 mo	14.0	10.0
2 mo	11.5	9.0
3-6 mo	11.5	9.5
6-24 mo	12.0	10.5

小児血液の教科書第 6 版 (文献 172 より引用)

表 8-2, 表 8-3 に示した. 1 歳以上の小児の基準値は NHANES III から¹⁷¹⁾, 生まれてから 2 歳までの値は Nathan, Orkin の小児血液の教科書 6 版から採用したものである¹⁷²⁾ (レベル B). わが国の小児を対象とした大規模な疫学調査による基準値が確定された時点で, 基準値は改訂されるべきと考える.

骨髄から産生された赤血球は網赤血球として末梢血に移動し, 約 1 日で通常の赤血球となる. このため網赤血球絶対数は骨髄の赤血球造血の程度を反映しており, 貧血の原因診断に有用である. 貧血があるにもかかわらず十分な網赤血球数増加 (通常 10 万以上となるといわれる) がない場合には, 他に原因がなければ腎性貧血を示唆する¹⁷³⁾ (レベル B).

2. ESA 療法の目標 Hb 値および投与開始基準

- 1) ESA 療法の目標 Hb 値は, 11 g/dL 以上を推奨する (意見※).
- 2) 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する (意見).

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¹⁷⁴⁾, 透析導入後 1 年以内に入院する確率¹⁷⁴⁾, 左室肥大の合併¹⁷⁵⁾が有意に高くなること, そして ND の進行が加速される¹⁷⁶⁾ことが報告されている. また, QOL に関しても貧血改善によって種々の QOL 指標が向上することが諸外国より報告されており¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾ (レベル B), さらに過去に報告された国内臨床試験データ¹⁶⁴⁻¹⁶⁹⁾を今回再解析したところ, 貧血の改善に伴って全身倦怠感, 息切れ, 食欲不振, 学習意欲の低下が改善されることが確認された (レベル C※).

一方, 米国成人例では, 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たが¹⁸⁾、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、代謝、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¹⁸⁰⁾。特に、上限目標値設定に関するデータ（効果、リスク、費用）が不足しているのが現状であり、現時点では、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思われる。

3. 鉄の評価と補充療法

- 1) ESA 療法を受けている CKD 患者の鉄の評価には、トランスフェリン飽和度 (TSAT) と血清フェリチン濃度を標準的検査として用い、鉄補充療法の開始基準は、TSAT 20% 以下、および血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下とする (意見※)。
- 2) 鉄の評価は少なくとも 3 か月に 1 回実施することを推奨し、ESA の投与開始時や貧血改善目標以下に Hb 値が低下する場合などは必要に応じて検査頻度を増やすことを考慮する (意見)。
- 3) 静注鉄剤投与禁忌あるいは慎重投与の病態があることに注意する必要がある。

ND および PD 患者、そして HD 患者は、それぞれ年間 0.9 g/1.73 m²、1.6 g/1.73 m² の鉄を喪失するため鉄欠乏に陥り易い¹⁸¹⁾。そのため腎性貧血の治療では鉄補充療法の必要性に関する診断が重要であり、TSAT、血清フェリチン濃度、網赤血球内 Hb 含量などの指標を利用する。しかし、小児では、網赤血球内 Hb 含量に関する十分な検討がなされていないため、TSAT と血清フェリチン濃度を指標とする⁴⁾。

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 や血清フェリチン濃度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、静注鉄剤投与の必要性とその有効性が報告されている^{182,183)} (レベル A)。

経口投与量は、鉄として 2~3 mg/kg/日 (最大 6 mg/kg/日) を分 2~分 3 投与する^{161,162)}。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。

なお、機能的鉄欠乏状態の小児に鉄剤を補充することで、貧血改善の他に精神運動発達面でも良好な効果が得られることが報告されている。しかし、一方で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¹⁸⁴⁾。

4. ESA の投与方法—投与経路、投与量—

- 1) 投与経路は、原則として皮下注とする (意見※)。
- 2) 投与量は、投与初期は、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後は、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 (意見※)。

Hb 値を 11 g/dL 以上に維持するための投与量や投回数に関して、NAPRTCS からの報告¹⁸⁵⁾によれば、PD 患者の方が HD 患者よりも ESA 投与量は少なく済み、また、低年齢児ほど多量の ESA を必要としたとされている。また、投回数は、HD 患者では週 3 回投与 (ほとんどが静注)、

一方、PD 患者でも週 1~3 回投与（大多数が皮下注）が必要であったとされる（レベル B）。そのため、目標 Hb 値の達成・維持のためには現行の投与量や投与回数についてさらに検討が必要と思われる。

一方、小児領域でも DA の治療成績（用量、投与回数、副作用など）が欧米から報告されつつある^{186~189}。DA の導入により投与回数の減少が得られたとされていることから、痛みやコンプライアンス、家族の負担などへの配慮が必要な小児の場合には、特にその恩恵は大きいものと思われる。わが国では 2007 年 4 月に透析施行中の腎性貧血に対して DA が承認されたが、本邦小児例での検討はなされていない。今後早急に、本邦小児への適応拡大に向けた取り組みが必要と考える。

小児 PD 患者の皮下注投与に伴う痛みへの対策として、ESA を腹腔内に投与する試みがある¹⁶¹。しかし、この腹腔内投与法は、1) ESA を大量投与する必要がある、2) 腹膜炎を合併するリスクがある、そして 3) ESA の吸収をよくするために腹腔内を空にする必要がある（透析効率が落ちる）などの理由で広く採用されてはいない。

5. ESA 低反応性（抵抗性）

ESA 低反応性（抵抗性）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は、その他の原因を検索する必要がある（推奨）。

ESA 低反応性の原因として成人と比べて小児特有の事項はないが、炎症や副甲状腺機能亢進症が ESA 低反応性の原因として関与していることが報告されている¹⁹⁰（レベル C）。

6. 小児慢性腎臓病患者への輸血

第 6 章「慢性腎臓病患者への輸血」を参照。

7. ESA の副作用と随伴症状

ESA の副作用としては、高血圧、血栓塞栓症、PRCA などがある。これらの出現には小児でも十分に注意すべきである（積極的推奨）。

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^{191,192}（レベル B※）。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、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 が発生した症例がある¹⁹³（レベル C）。こうした例の大部分は皮下投与例であり、小児患者の大多数は皮下投与となるため、投与開始時には患者・家族にこうした副作用がありうることを、しかし、稀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。

おわりに

腎性貧血は腎不全患者、とりわけ慢性維持透析患者にとって克服すべき病態の第一である。ここに「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン、2008年版」が発刊されました。椿原美治委員長をはじめとするガイドライン作成委員会の諸メンバーにガイドライン作成に当たっての多大なるご努力とご献身に心より敬意を表し、お礼を述べたい。

1990年に透析患者への遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの臨床適応がなされ、単に貧血の是正に留まらず、画期的な臨床病態の改善がみられ、驚きをもって実践現場に導入されたことは記憶に新しい。このような状況下で透析患者にいかん貧血治療を行うかの種々の課題が提起され、日本透析医学会では2001年から2003年にかけて下条文武委員長とワーキングメンバーにより、わが国での「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、2004年版」が発表された。

さらに日本透析医学会は翌2005年からガイドラインの見直しを図るため、新たな今回のガイドラインの作成が開始された。KDOQIガイドラインなど諸外国のガイドラインとの相違、大規模介入試験であるCREATE試験、CHOIR試験などによる新たな適正目標Hbの設定など種々の課題が表出し、わが国でのエビデンスの収集と学会員のコンセンサスを得るため、衆知をもって検討なされた。わが国のエビデンス収集には日本透析医学会での統計調査委員会の活躍も大いに賞賛されるものと誇りを持って言える。全国全数調査を行うこのような大規模調査が永年にわたり施行され、そのデータが蓄積されてきたことがいかにガイドライン作成に成果を与えてくれるのかと今更ながら感嘆を禁じえない。調査にご協力いただいたすべての学会員と統計調査に無心の献身をいただいた統計調査委員会の委員にお礼を申し上げます。

今回は前回になしえなかった腹膜透析患者や保存期慢性腎臓病患者、小児患者についても対象として取り入れたこと、わが国のエビデンスを極力取り入れ推奨レベルを分かりやすく積極的推奨、推奨、意見と日本語で明確にしたこと、鉄剤の投与についてのわが国の意見を明確化したことなど大変に多くの工夫がなされ、現場におけるガイドライン利用をより有効にした点が卓越した点である。単に実践的であるのみでなく、学術的にも非常にすぐれたガイドラインが作成されたと誇りを持って言える。

ガイドラインはしかしながら2008年の時点でもって考えられうる限りの英知を集結して作成されたものではあるが、時間の経過とともに、あるいは時代の流れに沿ってその内容は変化を余儀なくされるものである。また、ガイドラインは多くの臨床現場で汎用されることが期待されるが、症例ごとの特殊性や制約条件をすべて満たすものではなく、あくまで主治医が判断して用いるものである。決して医師の裁量を拘束するものではないことはいわずもがなである。このガイドラインが専門家のみでなく一般医家にも広く活用され、わが国の慢性腎臓病診療の充実を支えるガイドラインであることを心より願う次第である。

(社)日本透析医学会 第9代理事長
西澤良記

参考文献

第 1 章

- 1) 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, p2017-2027, 文光堂, 東京, 2006
- 2) 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), p888, 丸善株式会社, 東京, 2001
- 3) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19(Suppl 2) : ii 1- ii 47, 2004
- 4) KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 47(Suppl 3) : S9-S145, 2006
- 5) 2004 年版日本透析医学会「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* 37 : 1737-1763, 2004
- 6) Artunc F, Risler T : Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 2900-2908, 2007
- 7) 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. *日腎誌* 49 : 292, 2007
- 8) Hakim RM, Lazarus JM : Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 11 : 238-247, 1988
- 9) Chandra M, Clemons GK, McVicar MI : Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function : Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 113 : 1015-1021, 1988
- 10) MCGONIGLE RJS, BOINEAU FG, BECKMAN B, OHENE-FREMPOUNG K, LEWY JE, SHADDUCK RK : Erythropoietin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anaemia in children with renal disease. *J Lab Clin Med* 105 : 449-458, 1985
- 11) European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20(Suppl 9) : 24-27, 2005
- 12) Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 48(Suppl 1) : S98-S129, 2006

第 2 章

- 13) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Anemia in Chronic Kidney Disease : 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 50 : 471-530, 2007
- 14) Berns JS : Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed? *Semin Dial* 18 : 22-29, 2005
- 15) Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC, Kurokawa K, Piera L, Saito A, Fukuhara S, Young EW, Held PJ, Port FK : Nonadherence in hemodialysis : associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 64 : 254-262, 2003
- 16) 日本透析医学会統計調査委員会編: わが国の慢性透析療法の現況 (1997 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 1998
- 17) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK : Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44 : 94-111, 2004
- 18) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085-2098, 2006
- 19) 日本透析医学会統計調査委員会編: わが国の慢性透析療法の現況 (2005 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 2006
- 20) 日本透析医学会統計調査委員会編: わが国の慢性透析療法の現況 (2006 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 2007
- 21) 平澤由平, 川口良人: rHuEPO 使用ガイドラインに関する研究. 平成 2 年度厚生科学研究「腎不全医療研究事業」研究報告書 : 87-89, 1991
- 22) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 大平整爾, 水野紹夫, 米良健太郎, 芳賀良春, 河合弘進, 真下啓一, 小原功裕, 黒澤範夫, 中本 安, 沼澤和夫, 古橋三義, 丸山行孝, 三木隆治, 小池茂文, 勢納八郎, 川原弘久, 小林裕之, 小野利彦, 奥野仙二, 金 昌雄, 宮崎良一, 雑賀保至, 本宮善恢, 谷合一陽, 碓井公治, 重本憲一郎, 水口 隆, 川島 周, 湯浅健司, 大田和道, 佐藤 隆, 福成健一, 木村祐三, 高橋 尚, 由宇宏貴: 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 36 : 1265-1272, 2003
- 23) Inagaki H, Kuroda M, Watanabe S, Hamazaki T : Changes in major blood components after adopting the supineposition during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 798-802, 2001
 - 24) 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* 11 : 220-226, 2007
 - 25) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S, KRN321 A08 Study Group : Quality of Life Improvement in Dialysis Patients Receiving Darbepoetin Alfa. *Ther Apher Dial* 12 : 72-77, 2008
 - 26) 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*. 1 (Suppl 2) : ii 151 (abstractSP367), 2008
 - 27) 鈴木正司, 斎藤 明, 下条文武, 西沢良記, 秋澤忠男, 富野康日己, 椿原美治, 秋葉 隆, 平方秀樹, 渡邊有三, 川西秀樹, 別所正美, 大橋靖雄 : 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 41 : 251-254, 2008
 - 28) Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tubakihara Y, Imai E, Hori M : Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 : 250-256, 2000
 - 29) 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* 77 : 176-185, 1997
 - 30) 椿原美治, 高元俊彦, 栗山 哲, 重松 隆, 長谷川俊男, 青井直樹, 林 晃正, 春木繁一, 池田俊也, 越川昭三 : 保存期慢性腎不全患者に対するエポエチンベータ投与による腎性貧血改善の心機能に及ぼす効果. 腎と透析 54 : 505-511, 2003
 - 31) 池田俊也, 春木繁一, 椿原美治, 栗山 哲, 重松 隆, 長谷川俊男, 青井直樹, 林 晃正, 高元俊彦, 越川昭三 : 保存期慢性腎不全患者に対するエポエチンベータ投与による貧血改善効果の quality of life (QOL) に及ぼす影響. 腎と透析 55 : 203-209, 2003
 - 32) Hiramatsu M, Kubota M, Iwasaki M, Akizawa T, Koshikawa S, and all the KRN321 A09 Study Group : Darbepoetin alfa (KRN321) administered intravenously once monthly maintains Hb levels in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 12 : 19-27, 2008
 - 33) Kubota M, Hiramatsu M, Yamakawa M, Fukuhara S, Morita T, Akizawa T, and KRN321 Study Group : Target Level for Hemoglobin Correction by Darbepoetin Alfa (KRN321) for Peritoneal Dialysis (PD) Patients in Japan. *J Am Soc Nephrol* 18 : 759A (abstract SU-PO792), 2007
 - 34) Hirakata H, Gejyo F, Suzuki M, Saito A, Iino Y, Watanabe Y, Tsubakihara Y, Akizawa T, Koshikawa S : Effect of Darbepoetin Alfa (KRN321) subcutaneous treatment on hemoglobin levels, Health-Related QOL (HRQOL) and left ventricular mass index (LVMI) in patients with chronic kidney disease (CKD) not on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 17 : 618A (abstract SA-PO204), 2006
 - 35) Inaguma D, Tsubakihara Y, Hirakata H, Hiroe M, Hada Y, Akizawa T, Koshikawa S : Monthly subcutaneous treatment of Darbepoetin Alfa (KRN321) could maintain Higher Hb safety and have beneficial effects on cardiac function of Japanese CKD patients not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 22 (Suppl 6) : vi352 (abstract SaP353), 2007
 - 36) Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Fukuhara S, Morita T, Hiroe M, Hada Y, Tsubakihara Y, and KRN321 Study Group : Target Level for Hemoglobin Correction by Darbepoetin Alfa (KRN321) for Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Not on Dialysis in Randomized Controlled Study : from the Viewpoint of the Efficacy. *J Am Soc Nephrol* 18 : 762A (abstract SU-PO804), 2007
 - 37) Tsubakihara Y, Shoji T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Fukuhara S, Morita T, Hiroe M, Hada Y, Akizawa T, and KRN321 Study Group : Target Level for Hemoglobin Correction by Darbepoetin Alfa (KRN321) for Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Not on Dialysis in Randomized Controlled Study : from the Viewpoint of the Safety. *J Am Soc Nephrol* 18 : 765A (abstract SU-PO818), 2007
 - 38) Tsubakihara Y, Bessho M, Suzuki M : C. E. R. A. Administered either subcutaneously (SC) or intravenously (IV) at extended intervals alleviates anemia in Japanese patients with chronic kidney disease (CKD) not on

- dialysis : Nephrol Dial Transplant Plus. 1(Suppl 2) : ii 151- ii 152 (abstract SP368), 2008
- 39) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339 : 584-590, 1998
- 40) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1) : S182-S238, 2001
- 41) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE investigators : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071-2084, 2006
- 42) FDA ALART [11/16/2006, Updated 2/16/2007 and 3/9/2007] : Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA)
[Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)]
http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE_HCP.htm
- 43) 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* 369 : 381-388, 2007
- 44) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf>. 11 Jun 2008.
- 45) Lynda A, Szczech, Huiman X, Barnhart, Julia K, Inrig, Donal N, Reddan, Shelly Sapp, Robert M, Califf, Uptal D, Patel, Ajay K, Singh : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 74 : 791-798, 2008
- 46) Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A : The cardio-renal anaemia syndrome : does it exist?. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 8) : viii7-viii12, 2003
- 47) Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Schehag A, Burger U, de Alvalo F : 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* 49 : 194-207, 2007

第3章

- 48) 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針第1版. 日本バイオサイエンス学会ガイドライン作成委員会 編, 響文社, 札幌, 2004
- 49) 新津洋司郎, 小船雅義 : 鉄欠乏性貧血. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓 監修, 三輪血液病学第3版, p1000-1017, 文光堂, 東京, 2006
- 50) 上田峻弘, 飯田喜俊, 二瓶 宏, 秋澤忠男 編 : 血液浄化療法事典, p329, メヂカルサイエンスインターナショナル, 東京, 1999
- 51) 秋葉 隆 : エリスロポイエチンの新効能. 堀岡正義 監修, 今日の医薬情報第Ⅻ集, p87-91, 薬事新報社, 東京, 1995
- 52) Horl WH : How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 92-95, 1995
- 53) Fishbane S, Frei GL, Maesaka J : Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 26 : 41-46, 1995
- 54) Silverberg D : Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 2) : ii 7- ii 12, 2003
- 55) 平松 信, 窪田 実, 山本裕康 : 腹膜透析患者の目標 Hb 濃度に対する rHuEPO 製剤治療の限界. 腎と透析 63 : 915-922, 2007
- 56) Goodnough LT : Erythropoietin and iron-restricted erythropoiesis. *Exp Hematol* 35 : 167-172, 2007
- 57) Drueke TB, Barany P, Cazzola M, Eschbach JW, Grutzmacher P, Kaltwasser JP, Macdougall IC, Pippard MJ, Shaldon S, van Wyck D : Management of iron deficiency in renal anemia : Guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *Clin Nephrol* 48 : 1-8, 1997
- 58) Allegra V, Mengozzi G, Vasile A : Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients : Assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 57 : 175-182, 1991
- 59) 栗原 怜, 竹内正至, 鳴海福星, 米島秀夫, 秋葉 隆, 丸茂文昭, 河辺満彦, 大藪英一 : 鉄過剰状態を有する透析患者へのエリスロポエチン (rEPO) 投与—相対的鉄欠乏の出現. 透析会誌 24 : 1125-1129, 1991
- 60) Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK : The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 2654-2657, 1996
- 61) 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 4 : 883-887, 1989
- 62) el-Reshaid K, Seshadri MS, Hourani H, Qurtom M, Kamel H : Endocrine abnormalities in hemodialysis patients with iron overload : reversal with iron depletion. *Nutrition* Sep-Oct ; 11(5 Suppl) : 521-526, 1995
- 63) Walter H, Horl : Clinical Aspects of iron Use in the Anemia of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 18 : 382-393, 2007
- 64) Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM : Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 25 : 433-439, 1995
- 65) Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG : Regular, low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1079-1083, 1996
- 66) Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A : A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 26 : 445-454, 2006
- 67) 医薬品インタビューフォーム 静脈内注射用・鉄剤 フェジン, Fesin, ウエルファイド株式会社, 2000
- 68) 医薬品添付文書 静注用鉄剤 アトフェン, Atofen, 共和薬品工業株式会社, 2005
- 69) 医薬品インタビューフォーム 静注用鉄剤 フェリコン, Ferricon, 日本臓器製薬株式会社, 1999
- 70) Tsuchiya K, Okano H, Teramura M, Iwamoto Y, Yamashita N, Suda A, Shimada K, Nihei H, Ando M : Content of reticulocyte hemoglobin is a reliable tool for determining iron deficiency in dialysis patients. *Clin Nephrol* 59 : 115-123, 2003
- 71) Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snyderman DR, Jaber BL. Iron storage indices : novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 38 : 1090-1094, 2004
- 72) Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, Nakano H, Yamamoto H, Yokoyama K, Lindholm B : Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1407-1412, 2007
- 73) 医薬品添付文書 可溶性非イオン型鉄剤 フェロミア錠 フェロミア顆粒 Ferromia, エーザイ株式会社, 1995
- 74) 医薬品添付文書 徐放性鉄剤 フェルムカプセル Ferrum, 日医工株式会社, 2005
- 75) 医薬品添付文書 徐放性鉄剤 フェログラデュメット Fero-Gradumet, アボットジャパン株式会社, 2007
- 76) Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J : Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients : North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 33 : 471-482, 1999
- 77) Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuno J : Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 271-272, 1992
- 78) St. Peter WL, Lambrecht LJ, Macres M : Randomized cross-over study of adverse reactions and cost implications of intravenous push compared with infusion of iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28 : 523-528, 1996
- 79) 秋葉 隆, 木直直樹, 西田英一, 三和奈穂子, 川嶋 朗, 峰島三千男 : ラットにおける静注鉄剤の急性毒性比較試験. *医学と薬学* 46 : 47-67, 2001
- 80) Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE : A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50 : 1694-1699, 1996
- 81) Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S : A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 68 : 2846-2856, 2005
- 82) Ali M, Fayemi AO, Rigolosi R, Frascino J, Marsden JT, Malcom D : Hemosiderosis in hemodialysis patients. An autopsy study of 50 cases. *JAMA* 244 : 343-345, 1980
- 83) 栗原 怜, 河辺満彦, 竹田 篤, 鳴海福生, 米島秀夫, 矢部啓夫, 中川智之, 秋葉 隆, 丸茂文昭 : 腎性骨異常栄養症における石灰化前線への鉄 (Fe) 沈着の役割. *腎と骨代謝* 3 : 369-378, 1990
- 84) 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* 10 : 377-381, 1995
- 85) Shedlofsky SI : Does iron reduction improve sustained viral responses to interferon monotherapy in hepatitis C patients? Maybe, but is this the right question. *Am J Gastroenterol* 97 : 1093-1096, 2002

第4章

- 86) Bommer J, Barth HP, Zeier M, Mandelbaum A, Bommer G, Ritz E, Reichel H, Novack R : Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 88 : 136-143, 1991

- 87) Zappacosta AR : Weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med* 91 : 229-232, 1991
- 88) Tomson CRV, Feehally J, Walls J : Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 129-132, 1992
- 89) Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante P : Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 12 : 303-310, 1992
- 90) Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK : Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 41 : 297-302, 1994
- 91) Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM, Van Stone JC, Gimenez LF, Graber SE, Egrie JC, Okamoto DM, Goodkin DA : Intravenous versus subcutaneous dosing of Epoetin Alfa in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26 : 331-340, 1995
- 92) 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* 50 : 171-177, 1996
- 93) Viroit JS, Janin G, Guillaumie J, Michel P, Dubot P, Chevet D, Rife G : Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 28 : 400-408, 1996
- 94) 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* 8 : 288-293, 1997
- 95) De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, Van Loo A, Van der Goten J, Duym P, Vanholder R : The hematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i. v. or s. c.). *Nephrol Dial Transplant* 13 : 1770-1775, 1998
- 96) Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA : Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 339 : 578-583, 1998
- 97) 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* 40 : 439-446, 2002
- 98) Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, Reda DJ, Frankenfield DL, Kaufman JS, Henderson WG, Owen WF, Rocco MV, Wish JB, Kang J, Feussner JR : Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 112 : 169-175, 2002
- 99) Guideline 9. Route of administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5) : S19-S20, 1999
- 100) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : Update2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1) : S207-S211, 2001
- 101) McMahon FG, Vargas R, Ryan M, Jain AK, Abels RI, Perry B, Smith IL : Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 76 : 1718-1722, 1990
- 102) Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W : Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 33 : 59-62, 1999
- 103) 越川昭三, 太田和夫, 浅野 泰, 酒井 紀, 平沢由平, 溝口秀昭, 秋沢忠男, 大平整爾, 高橋 寿, 鈴木正司, 田部井薫, 佐中 孜, 長沼信治, 川口良人, 衣笠えり子, 高山公洋, 長澤俊彦, 北本 清, 蓬田 茂, 小出桂三, 新井貴士, 笹岡拓雄, 東海林隆男, 前田憲志, 高井一郎, 澤西謙次, 松島宗弘, 森井浩世, 西澤良記, 藤田嘉一, 稲垣王子, 藤見 惺, 保利 敬 : 血液透析患者における腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (SNB-5001) の皮下投与方法と静脈内投与方法による二重盲検比較試験. *臨床評価* 21 : 195-219, 1993
- 104) 前田貴司, 田中一誠, 住元一夫, 小出 圭, 大段秀樹, 松井孝夫, 大城久司 : 慢性透析患者に対する recombinant human erythropoietin (rh-EPO) の皮下投与. *透析会誌* 26 : 479-483, 1993
- 105) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002, <http://www.jnj.com/news/1111>
- 106) Shinohara K, Mitani N, Miyazaki M, Sakuragi S, Matsuda K, Ogawara S, Saito T, Kaneoka H, Ooji T : Pure red-cell aplasia caused by the antibody to recombinant erythropoietin, epoetin- β , in a Japanese patient with chronic renal failure. *Am J Hematol* 78 : 15-20, 2005
- 107) 曾我部篤史, 魚住公治, 野崎 剛, 原田幸治, 竹之内聖三, 保元裕一郎, 楠本慶明 : 抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆の一例. *透析会誌* 37(Suppl 1) : 907, 2004
- 108) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J : Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 : 2392-2395, 1999

- 109) 栗山 哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井 泉, 細谷龍男: 慢性腎臓病 (CKD) における腎性貧血管理の現況. 日腎会誌 49 : 505-510, 2007
- 110) Fishbane S, Berns JS : Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 2129-2132, 2007

第 5 章

- 111) Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans EW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Jundin AP, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Techan P, Van Stone JC, Van Wyck DB, Zuckerman K, Adamson J : Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111 : 992-1000, 1989
- 112) 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* 14 : 1776-1784, 2003
- 113) Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, Albert JM, Satayathum S, Cruz JM, Akizawa T, Andreucci VE, Young EW, Port FK : Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 20 : 927-935, 2005
- 114) Shinohara K : Pure red cell aplasia caused by antibody to erythropoietin successfully treated by cyclosporine administration. *Am J Hematol* 82 : 247-248, 2007
- 115) Drueke TB : r-HuEPO hyporesponsiveness-Who and Why?. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 62-68, 1995
- 116) Nakamoto H, Kanno Y, Okada H, Suzuki H : Erythropoietin resistance in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Advances in Peritoneal Dialysis* 20 : 105-110, 2004.
- 117) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and phase II clinical trial. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 118) Muirhead N, Hodsman AB : Occult infection and resistance of anemia to rHuEPO therapy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5 : 232-234, 1990
- 119) Danielson B : r-HuEPO hyporesponsiveness-Who and Why?. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 69-73, 1995
- 120) Hymes LC, Hawthorne SM, Clowers BM : Impaired response to recombinant erythropoietin therapy in children with peritonitis. *Dial Transplant* 23 : 462-463, 1994
- 121) Almond MK, Tailor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J : Increased erythropoietin requirements in patients with failed renal transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 270-273, 1994
- 122) Rao DS, Shih MS, Mohini R : Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328 : 171-175, 1993
- 123) Grutzmacher P, Ehmer B, Limbach J, Messinger D, Kulbe KD, Scigalla P : Treatment with recombinant human erythropoietin in patients with aluminum overload and hyperparathyroidism. *Blood Purify* 8 : 279-284, 1990
- 124) Rosenlof K, Fyrquist F, Tenhunen R : Erythropoietin aluminum and anemia in patients on hemodialysis. *Lancet* 335 : 247-249, 1990
- 125) Muirhead N, Hodsman AB, Hollomby DJ, Cordy PE : The role of aluminum and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 342-345, 1991
- 126) Grutzmacher P, Ehmer B, Messinger D, Kulbe KD, Scigalla P : Effect of aluminum overload on the bone marrow response to recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 76 : 315-323, 1989
- 127) Zachee P, Chew SL, Daelemans R, Lines RL : Erythropoietin resistance due to vitamin B12 deficiency : Case report and retrospective analysis of B12 levels after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol* 12 : 188-191, 1992
- 128) Pronai W, Riegler-Keil M, Siberbauer K, Stockenhuber F : Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 71 : 395-400, 1995
- 129) Caillette A, Barreto S, Gimenez E, Labeeuw M, Zech P : Is erythropoietin treatment safe and effective in myeloma patients receiving hemodialysis?. *Clin Nephrol* 40 : 176-178, 1993
- 130) Taylor J, Mactier RA, Stewart WK, Henderson IS : Effect of erythropoietin on anaemia in patients with myeloma receiving haemodialysis. *BMJ* 8 : 476-477, 1990
- 131) Abels RI : Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol* 19 : 29-35, 1992

- 132) Evans J : Cardiac hemolysis and anemia refractory to erythropoietin on anemia in dialysis patients. *Nephron* 71 : 108, 1995
- 133) Cheng IKP, Lu H, Wei DCC, Cheng S, Chan C, Lee FCP : Influence of thalassemia on the response to recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Am J Nephrol* 3 : 142-148, 1993
- 134) Lai KN, Wong KC, Li PKT, Lui SF : Use of recombinant erythropoietin in thalassemic patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 19 : 239-245, 1992
- 135) Tomson CR, Edmunds ME, Chambers K, Bricknell S, Feehally J, Walls J : Effect of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis in homozygous sickle-cell anemia and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 817-821, 1992
- 136) Suzuki M : Analysis of the factors in the cases resistant to recombinant human erythropoietin treatment. *Contrib Nephrol* 82 : 65-71, 1990
- 137) Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P : Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346 : 469-475, 2002
- 138) Ifudu O, Feldman J, Friedman EA : The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334 : 420-425, 1996
- 139) Masakane I : Review : Clinical usefulness of ultrapure dialysate—recent evidence and perspectives. *Ther Apher Dial* 10 : 348-354, 2006
- 140) Madour F, Bridges K, Brugnara NL, Lew EG, Lowrie EG, Lazarus JM, Owen WF : A population study of the interplay between iron, nutrition, and inflammation in erythropoiesis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 1456, 1996 (abstract)
- 141) Labonia WD : L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26 : 757-764, 1995
- 142) Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T : Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 44-47, 1995
- 143) Cristol J-P, Bosc J-Y, Badiou S : Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis : beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 2312-2317, 1997
- 144) Iwasaki S, Suzuki R, Nomura K, Hasegawa T, Ito Y, Yoshimura A, Ideura T : Oral zinc supplementation reduces mean erythropoietin (EPO) dose in EPO required hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 357 A, 2001 (abstract)
- 145) Higuchi T, Matsukawa Y, Okada K, Oikawa O, Yamazaki T, Ohnishi Y, Fujita T, Fukuda N, Soma M, Matsumoto K : Correction of copper deficiency improves erythropoietin unresponsiveness in hemodialysis patients with anemia. *Intern Med* 45 : 271-273, 2006
- 146) Erturk S, Ates K, Durman N, Karatan O, Erbay B, Ertung E : Unresponsiveness to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients : possible implications of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 393-397, 1996

第 6 章

- 147) Audet A-M, Goodnough LT : Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 116 : 403-406, 1992

第 7 章

- 148) 成瀬友彦, 渡邊有三, 石田裕則, 水野紹夫, 草野英二, 鈴木正司, 松信精一, 葉山修陽, 秋葉 隆, 小口健一, 重松 隆, 望月隆弘, 入江康文, 衣笠えり子, 山崎親雄, 和田誠次, 森石みさき, 碓井公治, 藤原謙太, 水口隆, 福成健一, 東 治道, 塚本雄介, 内田英二, 岩崎 学, 秋澤忠男, 越川昭三 : 新規透析導入後 rHuEPO 製剤未投与の血液透析患者を対象とした貧血改善用量検討試験—KRN321 (Darbepoetin alfa) 第Ⅲ相臨床試験— 腎と透析 62 : 977-988, 2007
- 149) 川西秀樹, 久木田和丘, 田熊淑男, 栗原 怜, 北岡建樹, 大藪英一, 河野孝史, 中澤了一, 館野純生, 秋葉 隆, 西村民子, 笹岡拓雄, 須賀孝夫, 出浦照國, 鈴木正司, 長嶋 悟, 勢納八郎, 越川昭三 : 本邦の血液透析患者における rHuEPO 製剤休薬後の腎性貧血に対する KRN321 (Darbepoetin alfa) の用量反応試験. 腎と透析 62 : 349-361, 2007
- 150) 保利 敬, 辻本吉広, 大森浩之, 瀧 正史, 中村定敏, 白水明代, 菅 朗, 岩崎 学, 秋澤忠男, 越川昭三 : KRN321 (Darbepoetin alfa) 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験—血液透析患者における rHuEPO 製剤との無作為化二重盲検

- 比較試験—腎と透析 62 : 679-691, 2007
- 151) 川西秀樹, 久木田和丘, 田熊淑男, 栗原 怜, 北岡建樹, 大藪英一, 河野孝史, 中澤了一, 館野純生, 秋葉 隆, 西村民子, 笹岡拓雄, 須賀孝夫, 出浦照國, 鈴木正司, 長嶋 悟, 勢納八郎, 越川昭三 : rHuEPO 製剤休薬後腎性貧血に対する KRN321 用量反応試験参加血液透析患者を対象とした長期投与試験—KRN321 長期投与試験—腎と透析 62 : 335-348, 2007
- 152) 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 14 : 1139-1148, 1998
- 153) 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
- 154) 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* 94 : 401-406, 1993
- 155) Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, Kaguchi Y, Kobayashi H, Horiguchi M, Ishikawa M, Hara Y, Hosoya T : Association of angiotensinogen gene polymorphism with erythropoietin-induced hypertension : a preliminary report. *Hypertens Res* 24 : 501-505, 2001
- 156) Iseki K, Nishime K, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Yoshihara K, Kowatari T, Terukina S, Osawa A, Fukiyama K : Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 72 : 30-36, 1996
- 157) Porter S : Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharmacol Sci* 90 : 1-11, 2001
- 158) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002 <http://www.jnj.com/news/>
- 159) Howman R, Kulkarni H : Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) After treatment with darbepoetin. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1462-1464, 2007
- 160) Jacob A, Sandhu K, Nicholas J, Jones H, Odum H, Rylance P, Carmichael P, Jackson M, Handa S, Macwhannell A, Basu S, Wahid F, Casadevall N, Mufti G, Macdougall I : Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 2963-2965, 2006

第 8 章

- 161) Schröder CH : The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 18 : 805-809, 2003
- 162) van Damme-Lombaerts R, Herman J : Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 13 : 148-152, 1999
- 163) Greenbaum LA : Management of anemia in pediatric patients. in *Clinical Dialysis 4th ed* (Nissenson AR, Fine RN eds), New York, McGraw Hill : pp1111-1134, 2005
- 164) EPOCH 小児臨床評価研究会 : 小児腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) の臨床成績. *小児科臨床* 41 : 3251-3262, 1988
- 165) EPOCH 小児臨床評価研究会 : 小児腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) の臨床評価—保存期慢性腎不全患者に対する影響について—. *小児科臨床* 43 : 499-510, 1990
- 166) EPOCH 小児臨床評価研究会 : 小児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 (EPOCH) の皮下投与による評価—保存期および CAPD 施行慢性腎不全患者における検討—. *小児科臨床* 47 : 1461-1480, 1994
- 167) 北川照男, 伊藤克己, 酒井 糾, 矢崎雄彦, 伊東重光, 岡田敏夫, 牧 淳 : 小児透析患者の腎性貧血における KRN5702 の臨床効果の検討. *小児科臨床* 45 : 163-179, 1992
- 168) 伊藤克己, 北川照男, 鈴木 隆, 酒井 糾, 矢崎雄彦, 伊東重光, 岡田敏夫, 牧 淳 : 小児保存期慢性腎不全患者の腎性貧血における KRN5702 の臨床効果の検討. *小児科臨床* 45 : 353-366, 1992
- 169) 伊藤克己, 北川照男, 酒井 糾, 矢崎雄彦, 伊東重光, 岡田敏夫, 牧 淳, 和田博義, 飯高喜久雄, 白髪宏司, 小松康宏 : 小児保存期慢性腎不全患児の腎性貧血に対する KRN5702 皮下投与の臨床検討. *小児科臨床* 46 : 1613-1628, 1993
- 170) Pediatric ESRD In United States Renal Data System (USRDS) 2004 Annual report. *Am J Kidney Dis* 45 (Suppl 1) : S153-S166, 2005
- 171) Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C : Hematological and iron-related analyses—Reference data for persons aged 1 year and over : United States, 1988-94. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 11(247) : 1-156, 2005
- 172) Nathan DG, Orkin SH : Appendix 11. Normal hematologic values in children, pp1841, In Nathan DG, Orkin SH,

- Ginsburg D, Look AT, Oski FA (eds) : Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (ed 6). PA, Saunders, 2003, Philadelphia
- 173) Glader B. Anemia : General considerations. pp.952, In Greer JD, Foerster J, Lokens JN (eds) : Wintrobe's Clinical hematology, (eleventh ed). Lippincot, Williams & Wilkins. 2004, Philadelphia
- 174) Warady BA, Ho M : Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 18 : 1055-1062, 2003
- 175) Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF : Sever left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis : prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 14 : 898-902, 2000
- 176) Staples A, Smith J, Gipson D, Wong C, Filler G, Warady B, Talley L, Greenbaum L : Anemia-associated risk of disease progression in pediatric chronic kidney disease (CKD) : An analysis of the NAPRTCS. *J Am Soc Nephrol* 17 : 339 A, 2006
- 177) Morris KP, Sharp J, Watson S, Coulthard MG : Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 69 : 580-586, 1993
- 178) Burke JR : Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 9 : 558-561, 1995
- 179) Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, Zelikovsky N, Fivush B, Furth S : Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 44 : 1017-1023, 2004
- 180) Yorgin PD, Belson A, Al-Uzri AY, Alexander SR : The clinical efficacy of higher hematocrit levels in children with chronic renal insufficiency and those undergoing dialysis. *Seminars in Nephrology* 21 : 451-462, 2001
- 181) Muller-Wiefel DE, Sinn H, Glilli G, Scharer K : Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 8 : 481-486, 1977
- 182) Chavers BM, Roberts TL, Herzog CA, Collins AJ, Peter WLS : Prevalence of anemia in erythropoietin-treated pediatric as compared to adult chronic dialysis patients. *Kidney Int* 65 : 266-273, 2004
- 183) Gillespie RS, Wolf FM : Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients : a meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 19 : 662-666, 2004
- 184) Domellof M : Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Nutr Metab Care* 10 : 329-335, 2007
- 185) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2004 Annual Report, Boston, NAPRTCS Administrative Office, 2004
- 186) De Palo T, Giordano M, Palumbo F, Bellantuono R, Messina G, Colella V, Caringella AD : Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 19 : 337-340, 2004
- 187) Geary DF, Keating LE, Vigneux A, Stephens D, Hebert D, Harvey EA : Darbepoietin alfa (Aranesp) in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 68 : 1759-1765, 2005
- 188) Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C : Darbepoietin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 21 : 1144-1152, 2006
- 189) Andre JL, Deschenes G, Boudailliez B, Broux F, Fischbach M, Gagnadoux M-F, Horen B, Lahoche-Manucci A, Macher M-A, Roussel B, Tsimaratos M, Loirat C : Darbepoietin, effective treatment of anaemia in pediatric patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 22 : 708-714, 2007
- 190) Seeherunvong W, Rubio L, Abitbol CL, Montane B, Strauss J, Diaz R, Zilleruelo G : Identification of poor responders to erythropoietin among children undergoing hemodialysis. *J Pediatr* 138 : 710-714, 2001
- 191) Komatsu Y, Ito K : Erythropoietin associated hypertension among pediatric dialysis patients. *Adv Perit Dial* 8 : 448-452, 1992
- 192) Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL : Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 13 : 143-147, 1999
- 193) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JM, Kim B, Lyons EA, Trifilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, Locatelli F, Casadevall N : Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 351 : 1403-1408, 2004