

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」

2004 JSDT
“Guideline for Renal Anemia in Chronic Hemodialysis Patients”

序

腎性貧血は腎機能低下の進行に伴って出現し、特に慢性透析患者では深刻な合併症であった。腎不全に伴う貧血の特徴は、正球性正色素性で、骨髓では選択的な赤芽球系の低形成が認められ、造血機能が抑制されている状態といえる。その成因は、腎臓組織からのエリスロポエチン (EPO) の産生欠乏が主な要因であるが、近年、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHu-EPO) 治療が臨床に導入されたことにより、腎不全患者の貧血治療は大きく変貌した。わが国に腎性貧血に対する rHuEPO 治療が導入されて、すでに 14 年の歩みがあり、現在ではわが国の透析患者の 8 割以上が rHuEPO 治療を受けている。日本透析医学会の統計調査によると、1988 年のわが国の透析患者の平均 Ht は 24.9% であったが、1990 年時のエリスロポエチン製剤発売後より年々上昇し、2001 年末では 30.6% に達しており、透析患者の QOL の向上とともに生命予後改善にも大きなインパクトを与えてきたといえる。

近年の腎性貧血治療に対する考え方も大きく変化しており、すでに欧米では時期を得た腎性貧血の治療ガイドラインが発表され、広く活用されている。すなわちアメリカ NKF-K/DOQI ガイドライン (1997 年、2001 年) ならびに欧州の EDTA/ERA ガイドライン (1999 年、2000 年) である。しかしながら、これまでわが国では腎性貧血治療ガイドラインなるものは存在していない。しかも最近、わが国における rHuEPO 治療に対する新たな問題が幾つかの視点から指摘されるようになった。その第一は、貧血改善の目標 Hb あるいは Ht 値の見直しである。rHuEPO 製剤が発売されほぼ 15 年が過ぎたが当時の保険薬価収載時の用法には、「貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10 g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後とする」とされ今日に至っている。このためこの値以上に貧血を改善することの臨床的意義をはじめ、投与ルートならびに適切な鉄剤補充法はどうすべきか、rHuEPO 不応症例や赤芽球癆症例の出現に対してどう対策を立てるべきかなど、多くの課題を統合した治療戦略が求められている。このような背景から、わが国の透析治療の現況にマッチした腎性貧血治療ガイドラインを新たに作成する意義は大きいと考えた。

そこで日本透析医学会では、この分野のエキスパート 10 人の委員からなる「わが国における腎性貧血に関する治療ガイドライン作成を目的としたワーキング・グループ (エリスロポエチンワーキング・グループ)」

を立ち上げた (3 ページ)。委員会では、まず貧血の表現をヘモグロビン (Hb) 値で表すが、ヘマトクリット (Ht) 値併記を推奨することに意見が一致した。そして、エビデンスに基づいたガイドライン作成を目指し、特に、わが国におけるデータ収集に努力したが、残念ながらわが国からの質の高いエビデンスが殆どなかった。日本透析医学会の統計調査は、極めて精度が高いものであるが、いわゆる前向きの臨床試験ではない。そこで、あらたなる分析作業を追加することにより、できるだけわが国のエビデンスとして活用することを試みた。さらに欧米で報告されたエビデンスを分析する作業の過程で、わが国での透析医療の実際と欧米での相違に起因すると考えられた場合の問題点については、委員会において新たに臨床検討を行い、現時点におけるわが国の現状に即したガイドライン作りに努力した。ガイドライン作成にあたっては、できるだけレベルの高いエビデンスに基づいての作成を試み、2003 年までに発表された主要な論文を参考にして製作した。推奨と勧告の強さはわが国の現状と臨床上の適応性の範囲により、委員会においてできるだけ意見統一をはかった。さらに学会会員からの意見を反映する目的で、第 47 回の日本透析医学会学術集会 (2002 年 7 月東京) では中間報告を、第 48 回 (2003 年 6 月大阪) では最終報告素案を提示し、「わが国の腎性貧血治療のガイドライン作成に向けて」と題するコンセンサスカンファレンスを開催した。幸いなことに多くの会員より貴重なご意見を戴いたので、できるだけ本ガイドラインに取り入れた。そのため、やや長い期間を要してのガイドライン作成となったことをご容赦願いたい。

本ガイドラインは過去 3 年間 (2001~2003 年) にわたり委員が鋭意検討してきた結果を 2004 年版としてまとめたものである。「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」と題してここに発表するが、今回は、あくまで慢性血液透析患者に限定し、透析前の保存期や CAPD 患者、移植患者の貧血治療は含めていない。なお、本ガイドラインに適応するものは、あくまでも平均的な慢性血液透析患者を想定してのまとめであり、全ての患者に当てはまるものではない。

本ガイドラインがわが国の透析患者の貧血治療の向上の一助になることを願うとともに、今後会員ならびに関係各位からの評価をいただきながら新たなエビデンスに基づき適時修正・改定すべきと考えている。

2004 年 1 月

エリスロポエチンワーキング・グループ
委員長 下条文武

Abstract

The committee on the guidelines of the Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT), chaired by Professor F. Gejyo of Niigata University, now publishes the original Japanese "Guidelines for Renal Anemia in Chronic Hemodialysis Patients". These include the reevaluation of the usage of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) with arguments regarding the prognosis and the quality of life of Japanese hemodialysis patients from the medical and economical viewpoints. These guidelines are divided into seven sections. The first section includes the general definition and the differential diagnosis of anemia. The Hb level of the Japanese population seems to be lower than those of the European and American populations. The second section describes the target Hb (Ht) level in hemodialysis patients. A multivariate analysis of data that were collected from dialysis institutions throughout the country showed that a Hb level of 10 to 11 g/dL (Ht level from 30 to 33%) at the first dialysis session in a week is the ideal range in chronic hemodialysis patients with respect to the 3~5-year survival rate. The supine position at blood sampling and the sampling timing at the first dialysis session in a week may account for the lower Hb (Ht) level set by the Japanese guidelines compared to that by the European and American guidelines. However, we particularly recommend that an Hb level of 11 to 12 g/dL (Ht level from 33 to 36%) at the first dialysis session in a week is desirable in relatively young patients. In the third section, the markers of iron deficiency are discussed. Transferin saturation (TSAT) and serum ferritin level are emphasized as the standard markers. The routes of administration of rHuEPO and its dosages are discussed in the fourth section. The subcutaneous route was associated with the occurrence of secondary red cell aplasia due to the anti-rHuEPO antibody ; however, secondary red cell aplasia was seldom observed in the case of venous injection. From these observations we recommend venous injection for chronic hemodialysis patients. We advocate an initial dosage of 1,500 U three times a week. The fifth section deals with refractory factors for the treatment with rHuEPO. A patient showing an inadequate response at the dosage of 9,000 U per week indicates an inadequate response to rHuEPO in Japan. Needless blood transfusion must be avoided. The adverse effects of blood transfusion are interpreted in section 6. In the last section, the adverse effects of rHuEPO are listed. Among them, hypertension, thrombotic events and secondary red cell aplasia are emphasized as the major complications.

日本透析医学会 エリスロポエチンワーキング・グループ委員名簿

- 委員長 下条文武
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野（第二内科）
- 委員 斎藤 明（担当理事）
東海大学総合医学研究所
- 委員 秋澤忠男
和歌山県立医科大学附属病院血液浄化センター
- 委員 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 酒井達也
京都大学医学部附属病院臨床疫学（総合診療科）
- 委員 鈴木正司
信楽園病院内科
- 委員 椿原美治
大阪府立急性期・総合医療センター（旧大阪府立病院）腎臓内科
- 委員 西 慎一
新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部
- 委員 平方秀樹
九州大学病院腎疾患治療部
- 委員・監修 別所正美
埼玉医科大学内科学血液内科

（敬称略 アイウエオ順）

委員会・中間報告会開催記録

- 第1回委員会 平成13年3月16日
- 第2回委員会 平成13年5月27日
- 第3回委員会 平成13年7月11日
- 第4回委員会 平成13年9月26日
- 第5回委員会 平成14年1月9日
- 第6回委員会 平成14年5月23日
- 第7回委員会 平成14年12月18日
- 第8回委員会 平成15年5月23日
- 第9回委員会 平成15年9月19日
- 第47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14年7月20日 東京
- 第48回日本透析医学会学術集会 透析医学会トワイライトセッション 平成15年6月20日 大阪

略語集

文中および表中の略語一覧

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
CAPD : continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続携行式腹膜透析
CI : confidence interval	信頼区間
Cr : creatinine	クレアチニン
CRP : C reactive protein	C 反応性蛋白
EDTA : European Dialysis Transplantation Association	
EPO : erythropoietin	エリスロポエチン
Hb : hemoglobin	ヘモグロビン
HD : hemodialysis	血液透析
Ht : hematocrit	ヘマトクリット
IL-6 : interleukin 6	インターロイキン 6
MCH : mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV : mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MHC : major histocompatibility complex	主要組織適合複合体
NKF-K/DOQI : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	
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	遺伝子組み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
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
WBC : white blood cell	白血球

目 次

序	1738
略語集	1741
第 1 章 貧血の診断基準と診断	1743
第 2 章 rHuEPO 療法の目標 Hb 値 (Ht 値) および投与開始基準	1745
第 3 章 鉄状態の診断と治療	1748
第 4 章 rHuEPO の投与法—投与経路, 投与量—	1750
第 5 章 EPO 抵抗性 (低反応性)	1753
第 6 章 腎不全患者への輸血	1755
第 7 章 rHuEPO の副作用と随伴症状	1756
おわりに	1758

第 1 章 貧血の診断基準と診断

- 1) 健常人の生理的な 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.
- 2) 貧血の診断規準値として Hb 値を用いるが Ht 値を併記することを推奨する.
- 3) 貧血の診断に際しては, 貧血をきたす様々な疾患を鑑別する必要がある. その際の指標として平均赤血球容積 (MCV) が有用である.
- 4) 腎性貧血は, 腎機能低下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.

1. 一般的な貧血の診断基準

60 歳以上の日本人における貧血の診断基準値は, 男女とも欧米人の値より低い傾向にある.

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ので, 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様々な影響を受けることになる.

2) 診断基準

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ほとんど見あたらない.

い. そこで, 日本人の平均的な Hb 値, Ht 値を参照して (表 1-1, 1-2), 貧血の診断基準値の算出を試みた^{1,2)}. 平均値-2SD (標準偏差) を貧血の診断基準値と考えると, 表に示すように, 男性と女性, 年齢層により相違が認められる. また, 腎性貧血治療に関するヨーロッパ (EDTA)³⁾や米国 (NKF-K/DOQI)⁴⁾のガイドラインに記載されている一般的な貧血の診断基準値を表 1-3 に掲載した. 表 1-1, 表 1-2 に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.

表 1-1 日本人のヘモグロビン (Hb) 値と貧血の診断基準値

		(新版日本血液学全書) 20-59 歳	(理科年表) 60-69 歳	70-79 歳	
男性	mean±2SD	14.8±1.2	13.8±0.9	13.5±1.2	g/dL
女性	mean±2SD	13.1±0.9	12.5±1.0	12.2±0.9	g/dL
男性	mean-2SD 診断基準値	12.4	12.0	11.1	g/dL
女性	mean-2SD 診断基準値	11.3	10.5	10.4	g/dL

表 1-2 日本人のヘマトクリット (Ht) 値と貧血の診断基準値

		(新版日本血液学全書) 20-59 歳	(理科年表) 60-69 歳	70-79 歳	
男性	mean±2SD	44.5±2.9	42.0±2.8	40.9±3.6	%
女性	mean±2SD	39.7±2.6	37.6±3.1	36.9±2.9	%
男性	mean-2SD 診断基準値	38.7	36.4	33.7	%
女性	mean-2SD 診断基準値	34.5	31.4	31.1	%

表 1-3 EDTA ならびに NKF-K/DOQI の貧血診断基準

閉経前女性と思春期前患者	Hb<11 g/dL	Ht<33%
成人男性と閉経後女性	Hb<12 g/dL	Ht<37%

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 B12 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

表 1-5 貧血鑑別診断のための検査項目

1. RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC	8. 骨髓検査
2. 網状赤血球数	9. ビタミン B12, 葉酸
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, 蛋白分画	13. 副甲状腺機能 (intact PTH)
7. CRP	14. その他

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

2. 貧血の鑑別診断と検査項目

貧血をきたす様々な疾患を鑑別するには、平均赤血球容積 (MCV) を用いて、小球性、正球性、大球性に分けて考えると便利である。

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。貧血の鑑別診断は、臨床的には平均赤血球容積 (MCV) により、小球性、正球性、大球性に分けて考えると便利である。腎疾患に伴う腎性貧血は、正球性あるいは大球性貧血を示すといわれている。表 1-4 に平均赤血球容積による貧血の鑑別疾患を列举する。

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、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。全ての検査項目が同時に必要なわけではなく、鑑別すべき疾患に合わせて検査項目を選択することが肝要である。腎性貧血に対する血中 EPO の測定は診断的意義が少ない。

3. 腎性貧血の定義

腎性貧血は、腎機能低下以外に貧血の原因を認めないことが必須である。

腎性貧血とは、腎機能低下に伴い腎からの EPO 産生量が低下し、基準値以上の Hb 値を維持できなくなった状態を指す。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と思われる。この基準値は、問題はあるが、保存期腎不全と透析導入後の状態どちらにも共通して適応されることもある。

腎性貧血が出現する腎機能低下の目安は、血清クレアチニン $\geq 2 \text{ mg/dL}$ またはクレアチニン・クリアランス $< 20 \sim 35 \text{ mL/min}$ 程度である⁵⁻⁷⁾。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いる。その目安はクレアチニン・クリアランス $< 45 \text{ mL/min}$ 程度である。

腎性貧血と断定するためには、腎機能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。特に、鉄欠乏性貧血は腎性貧血に合併している頻度が最も高く注意しなければならない。

第 2 章 rHuEPO 療法の目標 Hb 値 (Ht 値) および投与開始基準

- 1) HD 患者に対する rHuEPO 療法の目標 Hb 値 (Ht 値) は、週初め (前透析 2 日後) の HD 前の臥位採血による値で Hb 値 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) を推奨する。
- 2) rHuEPO 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 (Ht 値 30%) 未満となった時点とする。
- 3) 但し、活動性の高い比較的若年者では維持 Hb 値 11~12 g/dL (Ht 値 33~36%) を推奨する。また rHuEPO 投与開始基準として、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL (Ht 値 33%) 未満となった時点とする。

1. rHuEPO 療法の背景と根拠

rHuEPO 療法の至適 Hb 値 (Ht 値) を提示した腎性貧血治療に関するヨーロッパ (EDTA)⁸⁾ や米国 (NKF-K/DOQI)⁹⁾ のガイドライン (以下、欧米のガイドラインと略す) 策定の基礎となった論文の大半が HD 患者に関するデータであり、CAPD や保存期慢性腎不全患者に関する論文データは極めて少ない。欧米では、全ての rHuEPO 療法の目標値を同一に設定しているが、HD 患者の目標値を CAPD 患者や保存期慢性腎不全患者にも同一に当てはめてよい証拠はない。そこで、本ガイドラインは HD 患者のみを対象とした。

また、末梢血検査で実測されるのは Hb 値であり、Ht 値は Hb 値と平均赤血球容積 (MCV) から算出された値である。MCV はさまざまな要因によって変動するため、欧米のガイドラインでは Hb 値が貧血の指標として採用されている。しかし、「わが国の透析医学会の現況調査」でも、下記に述べる調査結果でも、貧血の指標は全て Ht 値で記載されている。そこで、欧米のガイドラインと同様に Hb 値を主に、Ht 値を併記することとした。今後、全ての調査・報告で Hb 値が用いられることが望ましい。また正確には Hb 値 (g/dL) は Ht 値 (%) の 1/3 に相当する訳ではないが、一般臨床で大きな問題とならない誤差であるため、欧米と同様この換算を採用した。

欧米のガイドラインでは、生存率、罹病率、左室心筋重量、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^{8,9)}。

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 (Ht 値) 設定に関し、引用

表 2-1 95 年末の HD 前 Ht 値が 5 年生存率に及ぼす影響

(年齢, 性, 原疾患, Kt/V 尿素, 体重減少率 (%) で補正)		
HD 前 Ht 値 (%)	相対危険度 (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

に足る研究は極めて少ない。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% 間隔に階層し、5 年生存率に及ぼす影響を検討した。年齢、性、原疾患、体重増加率、Kt/V で補正しても、Ht 値 27~33% の相対危険度が最も低値であった (表 2-1) (未発表データ)。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。

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 を使用している 2,654 例を対象に、3 ポイントの Ht 値の平均値をもとに 3 年予後を調査した。年齢、性、原疾患、合併症、アルブミン値などで補正した 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ことを報告した (表 2-2)¹⁰⁾。

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

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 Value	3 年死亡 RR	95%CI	p Value
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¹⁰⁾より

表 2-3 採血日による差

(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	

30~33%) であると考えられる。ただし、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、Ht 値 33~36% の相対リスクは有意差はないが、0.78 と低値であることから、動脈硬化病変が少なく活動性の比較的高い若年者に限っては Hb 値 11~12 g/dL (Ht 値 33~36%) を推奨した。

欧米のガイドラインの目標 Hb 値 (Ht 値) とくら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る。この仮説を実証する目的で 2 つ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、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% に相当することが判明した (表 2-3, 未発表データ)。

表 2-4 HD 患者の座位と臥位での Ht 値の検討

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、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	臥位
Cr 値	10.9±2.8	10.9±2.8
BUN	74.4±12.4	74.0±12.2
Hb 値	10.7±1.0	10.1±0.9 (94.4%)
Ht 値	33.2±3.0	31.3±2.9 (94.3%)
TP	6.7±0.5	6.3±0.5 (94.0%)

(大阪府立病院、他 3 施設での検討)

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、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¹¹⁾。欧米の大部分の HD 患者はチェアーベッドによる座位透析であるのに対し、わが国のほとんどの HD 患者は臥位透析であり、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、入室直後の座位と臥位後約 10 分の採血で末梢血データを比較した。臥位採血の Ht 値は座位時の 94.3% であった (表 2-4, 未発表データ)。

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% に相当し、引用したわが国の生命予後に及ぼす研究結果を説明し得るものと考えられる。

しかし、前述の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り、生命予後のみをエンドポイントとした結果である。正確な目標

Hb 値 (Ht 値) を設定するには、今後は QOL など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が必要である。また、血液濾過や血液透析濾過など透析方法の差による貧血改善度の差に関する検討もな

く、これらの透析方法の普及とともに目標 Hb 値 (Ht 値) が変わる可能性もある。よって本推奨値には定期的な見直しが必要である。

第 3 章 鉄状態の診断と治療

- 1) HD 患者は、ダイアライザーへの残血と採血検査のため、年間約 2 g の鉄を喪失する。このため容易に鉄欠乏に陥り易い。鉄欠乏の診断には、トランスフェリン飽和度 (TSAT) と血清フェリチン濃度が標準的マーカーである。鉄過剰に関する欧米のガイドラインは、日本人に対して安易に推奨できない。
- 2) 鉄剤は、透析終了時に透析回路よりゆっくり投与する。毎透析に計 13 回、ないしは週 1 回 3 か月間の投与を目安として終了する。鉄剤投与禁忌の病態があることに注意する必要がある。

1. 鉄状態の診断

鉄欠乏の診断基準は、トランスフェリン飽和度 (TSAT) 20%以下、血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下である。

1) 鉄欠乏と鉄過剰の定義

体内の鉄欠乏、鉄過剰状態は造血と密接に関連する。しかも、体内の鉄状態は、その役割と分布の両面から評価される必要がある¹²⁾。

HD 患者は、ダイアライザーへの残血と採血検査のため、年間約 2 g の鉄を喪失する。造血が維持されている患者では、鉄補給を行わない限り、いずれ鉄欠乏に陥る。EPO の効果を充分発揮させるためには、造血が最大となるように Hb 合成にみあう鉄供給を維持することが必須である^{13~15)}。

一方、造血以外にも、鉄欠乏は異味症、爪変形、鉄過剰はヘモジデローシス、易感染性などを惹起するので避けなければならない。

2) 鉄欠乏の診断

鉄欠乏状態を判断する上で汎用されている簡便な診断マーカーは平均赤血球容積 (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 網赤血球内ヘモグロビン含量 32.2 pg 未満、④ 4~5 か月間にわたって低下傾向を示す平均赤血球容積などの指標を利用して鉄欠乏と判断する。これらのうち、網赤血球内ヘモグロビン含量は健保適用も認められておらず、TSAT と血清フェリチン濃度が標準的な鉄欠乏マーカーである。

TSAT: トランスフェリン飽和度

TSAT (%) = [血清鉄 (μg/dL) × / 総鉄結合能 (TIBC) (μg/dL)] × 100

3) 鉄過剰の診断

鉄過剰の診断は、鉄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^{8,16,17)}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 11~12 g/dL が維持できることが多いとしている。しかし、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^{18~20)}、鉄過剰の可能性から安易に勧めることはできない。

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²¹⁾、鉄過剰の簡易診断は不可能である (表 3-1)。

結果的に、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投与する^{22,23)}のではなく、鉄欠乏状態であれば、鉄剤投与を一時的に行い、欠乏状態を脱したら中止するという方法^{24~26)}が、より安全な投与法として推奨される。

2. 鉄剤の投与

鉄剤の投与は透析終了時にゆっくり静注する。毎透析ごとに 13 回、ないしは週 1 回 3 か月間投与する。

1) 鉄剤の選択と投与経路

鉄剤には、経口製剤と静注製剤がある。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。

rHuEPO 投与による急激な造血時の鉄需要の増加に応じるには、血管内投与が必要である。静注用鉄剤として、わが国では含糖酸化鉄²⁴⁾、コンドロイチン硫酸・鉄コロイド²⁵⁾、シデフェロン²⁶⁾が入手できる。

表 3-1 鉄欠乏と鉄過剰状態のマーカーの感度と特異度

a.

鉄欠乏の指標	Sensitivity/Specificity	保険点数/時間	備考
TSAT (%) 20%>	対照	37 点/1 時間	
フェリチン (ng/mL) (100 ng/mL>)	84.2%/31.4%	150 点/1 時間	貯蔵鉄の指標
%HYPO (%) (2.5%<)	39.1%/35.6%	/10 分	赤血球レベルの指標
(10%<)	86.5%/20.6%		
CHr (pg) (32.2 pg>)	76.5%/73.4%	保険未承認/10 分	赤血球レベルの指標
sTfR (mg/mL) (1,200 mg/mL<)	40.5%/33.9%	保険未承認/assay kit による	鉄欠乏および細胞増殖を反映

b.

鉄過剰の指標	Sensitivity/Specificity	保険点数/時間	備考
TSAT (%) 50%<	対照	37 点/	
フェリチン (ng/mL) (800 ng/mL<)	46.7%/99.4%	150 点/	貯蔵鉄
%HYPO (%) (10%>)	0%/90%		赤血球レベルの指標
	sample 中 max 10%以下		
CHr (pg) (33 pg<)	61.5%/65%	保険未承認/	赤血球レベルの指標
sTfR (mg/mL) (1,000 mg/mL>)	52.4%/36.2%	保険未承認/	

2) 鉄剤の一回投与量と頻度

上記の診断基準により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、コンドロイチン硫酸鉄・鉄コロイド 40 mg などを毎透析ごとに 13 回、ないしは週 1 回 3 か月間投与する。透析終了時に、透析回路返血側よりゆっくりと投与する。静注製剤はいずれも、投与直後に急激なショック症状を呈することがある^{27~32)}。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 2 週後に前記検査を反復して、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。

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、以下の場合

には、投与を中止するか、十分に検討し対応策を講じた後に投与する。

- (1) 鉄剤によるアナフィラキシーの既往。
- (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³³⁾、ヘモクロマトーシス、鉄骨症³⁴⁾などのある時。
- (3) 感染症の存在
- (4) ウイルス性肝炎

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³⁵⁾。

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³⁶⁾。

第 4 章 rHuEPO の投与法—投与経路、投与量—

- 1) 投与経路については、rHuEPO に起因する EPO 自己抗体産生に基づく赤芽球癆の発生が皮下注患者で高率であったことから、当面は透析回路を通しての静注を推奨する。
- 2) 投与量については、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。
- 3) 投与量や投与回数は、貧血改善目標をどのレベルに設定するか、どの程度の速度で貧血を改善させるかによって決定されるべきで、現行の投与量・投与回数の上限については再検討すべき余地がある。

1. rHuEPO の投与経路—静注と皮下注—

rHuEPO の投与は、HD 患者では原則として透析終了時に透析回路から静注する。

わが国では、平成 2 年度厚生科学研究班（平澤由平班長）³⁷⁾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 CAPD 患者や保存期慢性腎不全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^{38~50)}。

これらの成績から、腎性貧血治療に関するヨーロッパ (EDTA)^{8,51)}や米国 (NKF-K/DOQI)⁵²⁾の「腎性貧血治療ガイドライン」は、保存期慢性腎不全患者や CAPD 患者に限らず HD 患者においても皮下注を推奨している。その結果、皮下注は、ヨーロッパでは 1990 年初頭には 30% の患者で適用されていたに過ぎなかったが、現在では約 90% に達し、自己注射も認可されていた。しかし、赤芽球癆の発症とともに現在では大部分が静注に戻っている。米国では状況が異なり、主として注射手技の簡便性から、静注の普及率が依然として高く、皮下注は 10% 程度の適用率に留まっている⁵³⁾。

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、生物学的利用率が静注の約 20% と低いこと、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。皮下注の薬理学的動態の特徴は、血中 EPO 濃度が 100 mU/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、静注と同等の貧血改善効果

を発揮する要因となっている⁵⁴⁾。

通常、週当たり 2~3 回が必要である。大腿部は、皮下注で吸収効率が高い部位として最適との報告もあるが、明らかな証拠はない。注射部位を常時変更することが必要と指摘されている。しかし、皮下注の疼痛は強く、これに耐えられない患者では静注が望ましい。

静注は、投与した rHuEPO が標的の赤芽球細胞に完全に作用することを目的としている。薬理学的動態では、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、トラフ値は皮下注法よりも低値となる。最近、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⁵⁵⁾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まもない若い赤血球のアポトーシスが誘発される (neocytolysis) と報告している。

1991 年に Bommer ら³⁸⁾が最初に報告して以来、rHuEPO の静注と皮下注の有用性を検討した報告は欧米を中心に 36 件 (全症例 2,028 例) みられる。その結果、両者間に差がないと報告したのは 3 件に過ぎず、大部分は皮下注の有用性を指摘している。わが国では 2 件の報告^{56,57)}があり、越川ら⁵⁶⁾は、HD 患者を対象にして、SNB-5001 の臨床治験報告として、皮下注群 (週 1 回 6,000 単位と週 1 回 12,000 単位の 2 群) と静注群 (1 回 3,000 単位、週 3 回) の 3 群間で貧血は正効果を比較し、貧血は正効果は週 1 回、12,000 単位の皮下注群で最も高かったことを報告している。前田ら⁵⁷⁾は、HD 患者で、静注から皮下注に変更した時の総投与量を検討し、皮下注により総投与量を約 38% 減量できたと報告している。他の報告でも、静注から皮下注への変更により投与量が約 30% 減少すると指摘されている。Besarab ら⁴⁹⁾が前向き研究 27 件 (全症例 916 例) を対象としたメタアナリシスでも、同等の貧血改善効果を得るのに皮下注での投与量は静注の約 30% と少

なく、医療費も約 30%削減されると強調している。

このように、rHuEPO の投与法に関して皮下注の有利性が強調されてきた中で、1998 年以降、ヨーロッパを中心に、主として EPREX[®]（エポエチン α : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC）投与例で、抗エリスロポエチン抗体形成に伴う続発性赤芽球癆（pure red cell aplasia ; PRCA）合併例が発生した⁵⁸⁾。患者の血中には内因性 EPO に対する中和抗体も検出され、骨髓造血が高度に抑制されていたため、輸血を余儀なくされた。最近では、免疫抑制薬の使用も考慮されている。Johnson & Johnson 社の発表によれば、2002 年 10 月末現在で、疑い例を含めると 188 例が集計されている。この中で EPREX[®] 使用例は 106 例 (56%) を占めていた⁵⁹⁾。全世界の rHuEPO の投与総数に対する赤芽球癆の発症頻度は極めて低いが、開発当初に危惧されていた蛋白製剤に共通した抗体産生による有害事象が rHuEPO でも確認されたことになる。

一般に、蛋白製剤に対する抗体産生は頻回の皮下注例で高いことが知られている⁶⁰⁾が、今回の rHuEPO による赤芽球癆についても、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⁵⁹⁾。赤芽球癆の成因機序は明らかではなく、製剤の運搬状態、自己注射例における製剤の保存方法(冷蔵保存)、製剤の振盪などによる抗原性の増強なども可能性として推測されている。現在、正確な抗体検出法の開発が進められている。以上の経緯から、Johnson & Johnson 社は、EPREX[®] の投与法に関して、皮下注から静注への変更を勧告した⁵⁹⁾。

rHuEPO が臨床応用されて以後、確実な貧血は正効果が明らかになった一方、欧米を中心に、医療経済への視点から投与量を減ずる必要性が強調され、皮下注が推奨されてきた。しかしながら、rHuEPO に対する抗体産生による赤芽球癆発症が明らかになり、皮下注の危険性が指摘されている。

一方、わが国で市販されているエポエチン α およびエポエチン β のいずれについても赤芽球癆発症例が報告されている。このような状況を考慮すると、当面は、現行の静注を継続させることが安全と考えられる。rHuEPO 製剤に対する抗体産生による有害事象がさらに発生する可能性は否定できず、厳重な監視と正確な抗体検出法の開発が必要である。

2. rHuEPO の投与量

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。投与中は週当たり Hb 値 0.3~0.4 g/dL (Ht 値 1%) の上昇速度を超えないように監視することが重要である。

4 週間後、Hb 上昇度 1 g/dL (Ht 3%) 未満の場合には静注 1 回 3,000 単位、週 3 回投与を続ける。効果が不十分な場合には rHuEPO 抵抗性と判断し原因を検索する。

rHuEPO の投与量について、前述の厚生省科学研究班³⁷⁾は、Ht 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 の上昇度が 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 回静注は現行の保険医療制度の枠を越えており、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 製剤の添付文書には、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、貧血は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。

一方、欧米では投与量を体重当たりで決定し、高用量から投与を開始することが一般的であったが、けいれん発作など重篤な副作用報告が相次ぎ、これらを予防することを目的として、腎性貧血治療に関するヨーロッパ (EDTA)⁵¹⁾や米国 (NKF-K/DOQI) のガイドライン⁵²⁾では、皮下注の場合には 80~120 単位/kg/週、静注では 120~180 単位/kg/週が提唱されている。これらの投与量は、皮下注で 6,000 単位、静注では 9,000 単位に相当し、わが国での投与量と大きな差はない。小児例、特に 5 歳未満では高用量が必要となることが多く、300 単位/kg/週程度と報告されている。

rHuEPO 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。臨床治験時の用量設定試験の成績から、週当たりの Ht 上昇率が 1% 以上では高血圧の増悪やあらたな血圧上昇をもたらす、降圧薬の開始や増量を要するケースが多く、貧血改善速度を週当たり Hb 値 0.3~0.4 g/dL (Ht 値 1%) 以内に留めるべきであると強調されている。投与前の Ht 値も大きな要因で、Ht 値が低いほ

ど急速な是正を目指すことになって高用量が必要となる。透析導入時には、尿毒症の改善効果も伴って、貧血是正効果が予想以上に速い場合があることにも留意することが重要である。投与中は、頭痛を代表とする自覚症状の発現、血圧上昇や高血圧の増悪、ブラッド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。

第 5 章 EPO 抵抗性（低反応性）

- 1) わが国では保険医療の観点から、鉄欠乏がない条件下で、静注 1 回 3,000 単位を週 3 回使用しても貧血改善が得られない場合を EPO 抵抗性とするが、これは科学的医学的根拠に乏しい基準である。

2) 現実には遭遇する EPO 抵抗性の多くは鉄欠乏による。鉄欠乏がない場合は、その他の抵抗性の原因を検索すべきである。なかでも抗 EPO 抗体の出現による赤芽球癆は最も深刻な合併症である。

3) 鉄以外の造血に対する必須成分が欠乏することでも、EPO の効果が減弱する場合が知られている。

1. 低反応性の定義

通常、EPO 抵抗性とは絶対的なものではなく相対的なものである。むしろ「EPO 低反応性」と表現すべきである。

EPO 抵抗性の明確な定義は存在しない。HD 患者では静注 1 回 3,000 単位、週 3 回 (9,000 単位/週) でも貧血改善効果が得られない場合を一般的に EPO 抵抗性とする。これはわが国の医療保険制度では透析患者では週当たりの最大投与量が 9,000 単位までと規制されているからであり、医学的根拠による定義ではない。体重 50～60 kg の患者で計算すると、150～180 単位/kg/週に相当する。

NKF-K/DOQI では静注の場合は 450 単位/kg/週で 96% の患者が 4～6 か月以内に目標 Hb 値 (Ht 値) に到達するため⁶¹⁾、これ以上の投与量でも有効な造血反応を示さない例をいわゆる EPO 抵抗性としている。この静注 450 単位/kg/週は皮下注 300 単位/kg/週に相当する。皮下注では 300 単位/kg/週でも反応不良例を EPO 抵抗性とする。

EDTA のガイドラインでは皮下注で 300 単位/kg/週 (およそ 20,000 単位/週) 以上でも目標 Hb 値 (Ht 値) に到達できない場合、あるいはその目標 Hb 値 (Ht 値) の維持ができない場合をいわゆる EPO 抵抗性としている⁶²⁾。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「EPO 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。

保存期慢性腎不全における EPO 抵抗性の基準に関しては、わが国も含めて腎性貧血治療に関するヨーロッパ (EDTA) や米国 (NKF-K/DOQI) のガイドラインのいずれにも明示されていない。

表 5-1 EPO 低反応性の有力な原因

消化管や性器からの慢性失血 ⁶³⁾
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、SLE、AIDS ^{64～67)}
移植片の慢性拒絶反応 ⁶⁸⁾
高度の副甲状腺機能亢進症 (線維性骨炎) ⁶⁹⁾
アルミニウム中毒症 ^{70～73)}
葉酸、ビタミン B12 欠乏 ^{74,75)}
多発性骨髄腫 ^{76,77)}
その他の悪性腫瘍 ⁷⁸⁾
溶血 ⁷⁹⁾
異常ヘモグロビン症 (α , β サラセミア ^{80,81)} 、鎌状赤血球性貧血 ⁸²⁾)
脾臓機能亢進症 ⁸³⁾
抗 EPO 抗体の出現 ⁵⁸⁾

表 5-2 EPO 低反応性が疑われる原因

ACE 阻害薬の投与 ^{84,85)}
カルニチン欠乏 ⁸⁶⁾
不十分な透析 ⁸⁷⁾
低栄養 ⁸⁸⁾
ビタミン C 欠乏 ⁸⁹⁾
ビタミン E 欠乏 ⁹⁰⁾
亜鉛欠乏 ⁹¹⁾

2. EPO 低反応性の原因

EPO 低反応性の最大の原因は絶対的あるいは相対的鉄欠乏状態である。その他の要因も複数知られている。

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 EPO 量より遥かに少ない量で造血が期待できる⁶¹⁾。すなわち EPO 低反応性の最大の原因は絶対的あるいは相対的鉄欠乏状態である。従って鉄欠乏がない状態でも EPO 反応が不良な場合、表 5-1、表 5-2 のような要因を検討すべきである。

長期にわたる血液喪失は鉄欠乏の誘因となる。感染

症や移植臓器の慢性拒絶反応を含む炎症が存在すると、増加した TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが赤血球前駆体の初期成熟を阻害する。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髓の占拠が造血の場を奪う。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る。多発性骨髄腫では rHuEPO 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 rHuEPO 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、EPO 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 rHuEPO を必要とする。脾臓機能亢進症では、赤血球が脾に抑留され、網状赤血球は増加しても貧血の改善に至らない場合がある。最も深刻なものは抗 EPO 抗体が発現した場合の赤芽球癆 (pure red cell aplasia) である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は EPO 低

反応を招くとする報告と、これを否定する報告がある。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。透析患者では多くの例でカルニチン欠乏が存在し rHuEPO 必要量が増加する。

不十分な透析、生体適合性の低い透析膜での治療が、EPO 低反応の直接原因となるかどうかの確証はない。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。低栄養は透析患者でしばしば認められるが、アルブミン濃度と Hb 濃度は良く相関する。また、低アルブミン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。

ビタミン C は貯蔵鉄を動員すると想定され、EPO の作用を補強するとする報告がある。ビタミン E は抗酸化作用を介して EPO 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 rHuEPO 投与量が減少できた報告がある。

第 6 章 腎不全患者への輸血

- 1) rHuEPO の使用や鉄剤の使用により、腎不全患者への輸血の頻度は低下している。しかし、限られた条件下に赤血球輸血は依然として必要とされている。

2) 移植を受ける可能性のある患者には、白血球除去フィルターを使用し MHC 抗原の感作を最小限にすべきである。

1. 輸血の適応について

赤血球輸血は、いかなる場合も、貧血の改善が可逆的な状況に限定されるべきである。

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、rHuEPO 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、限られた条件下に赤血球輸血は依然として必要とされている。今後もその必要性は皆無にはならないと予測される。赤血球輸血は、いかなる場合も、貧血の改善が可逆的な状況に限定されるべきである。輸血により何らかの症候または臨床症状が改善され得るという事前の慎重な評価も必須である⁹²⁾。

赤血球輸血は以下の場合に適応される（表 6-1）。

2. 輸血を行う際の注意

輸血には、副作用が出現することもある。

透析患者の輸血を避ける主な理由は、① MHC 抗原

表 6-1 赤血球輸血が必要な透析患者の例
貧血特有の症候・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
危険値までヘモグロビン値が低下した血液喪失状態の rHuEPO 低反応性患者

への感作、② 輸血反応、③ ウイルス、寄生虫などの感染、④ 輸血による鉄過剰やヘモジデロシスなどが危惧されるからである。その他、⑤ 貧血改善効果が短期的であるということも挙げられる。

特に、将来移植を受ける可能性のある患者、移植手術を待機中の患者に輸血が必要な時は、白血球除去フィルターを使用するなどの MHC 抗原の感作を最小限にする手段が講じられるべきである。

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することが非透析患者では行われている。将来的に、透析患者に自己貯血が許された場合、現行の rHuEPO 投与量基準が変更されることが必要である。

第 7 章 rHuEPO の副作用と随伴症状

1) rHuEPO の副作用としては、高血圧、血栓・塞栓症、赤芽球癆などがある。これらの出現には注意すべきである。

1990 年 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。

1. 血圧上昇

急速な Hb 値 (Ht 値) の上昇は、高血圧を惹起する。

血圧上昇は rHuEPO の代表的随伴症状である。高血圧の発症を含めた血圧上昇の発現頻度は、わが国の治験データや市販後臨床成績では 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%にのぼるとの報告もある⁹³⁾。

血圧上昇の原因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。従って、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⁹⁴⁾。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トिंग、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、他にも数多くの説が報告されている。

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。その具体的基準として、貧血改善速度が週当たり Hb 値 0.3~0.4 g/dL (Ht 値 1%) を超えないようにすべきであるとの提言がある。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、循環血液量増加 (体液過剰) があればまずドライウエイトを低下させ、効果を確認しつつ適切な降圧薬療法を行う必要がある。

急激な血圧上昇に伴う高血圧性脳症が疑われる例も

表 7-1 rHuEPO 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赤芽球癆
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

報告されており、特に投与開始直後の Hb 値 (Ht 値) 上昇が進行している時期では、きめ細かい観察と対応が肝要である。

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も否定はできない。

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⁹⁵⁾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) の正常化に至って増加するとされる⁹⁶⁾。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⁹⁷⁾。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い。

3. 赤芽球癆

抗 EPO 抗体により、赤芽球癆が発生した症例が

ある。

赤芽球癆は抗 EPO 抗体 (中和抗体) の出現により発症するとされる⁵⁸⁾。詳しくは rHuEPO 投与方法 (第 4 章) と EPO 抵抗性 (第 5 章) の章で紹介されているが、新たに発見された副作用である。

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, 骨髓線維症, 幻視など多くの随伴症状・副作用が報告されているが, rHuEPO 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。

おわりに

2003～2004 年度における慢性血液透析患者の腎性貧血治療におけるガイドラインが作成できたことを喜ばしく思っている。わが国における慢性透析患者の腎性貧血改善目標は、平成 2 年度の厚生科学研究費補助金腎不全研究班の作成したものが中心に運用されていたと考えられる。その目標 Ht 値 30% は、国際比較上、他地域との間に開きがあり、科学的な再評価によるわが国の腎性貧血治療目標が見直されることが求められていた。そこで、日本透析医学会は学術委員会内部に「エリスロポエチンワーキング・グループ」を設置し、下条文武氏を委員長とし、血液学と医統計学の専門家である 2 人に加わっていただき約 3 年余の間、検討を続けてきた。その中で、幾つかの検討項目が挙げられ、その課題の解決が必要とされた。先ず、evidence-based medicine (EBM) に沿った科学性の高い文献の検討の中で、わが国に科学性の高い文献が少ないことが指摘された。そこで、諸外国の科学性の高い文献を積極的に取り入れ検討するとともに、日本透析医学会統計調査委員会により retrospective ではあるが非常に高い回収率で収集された透析患者データの再解析を行い、検討内容として取り入れることにした。また、検査用血液が採取される時と採血時の患者の体位により異なった結果になることが指摘されていることより、欧米との検査のタイミングと検査時の体位の違いが検査結果にどのような差異をもたらすかを明らかにすることが必要と考えられた。したがって、ワーキング・グループ内部でそれを確認する取り組みを行い、その結果を目標値の見直しの参考データとして採用す

ることとした。

それらの検討結果から、欧米で主に行われる座位採血に比し、本邦で主に行われる臥位採血、そして欧米で行われる前透析日から 1 日空き採血と本邦における 2 日空き採血では、それぞれに Hb 値が低い結果となり、欧米における Hb 値 11 g/dL～12 g/dL は本邦においては 10 g/dL～11 g/dL に匹敵することが判明した。また、retrospective な解析ではあるが、わが国の透析医学会統計調査の解析結果では、Ht 値 27～30% に比して 30～33% を示すグループでは死亡に対する相対危険度は変わらないが、33～36% のグループでは相対危険度は高まることが明らかとなった。国際的に EBM に基づいた文献とそのようなわが国の結果から、2004 年度のわが国における腎性貧血治療の基準値として Hb 量 10～11 g/dL (Ht 値 30～33%) に維持することとした。わが国における科学的水準の高い研究文献が少ないことからその基準値決定の客観性を疑問視する見方もないわけではないが、欧米に比し著しく低い Hb 値が基準値として適用されている患者の不利益などを考慮し、2004 年度の基準値として採用することを決定するに至った。今後、新たな研究、調査の解析により、より科学的な新たな結果が得られた段階で、2004 年度の腎性貧血治療基準は新たな基準に置き換えられ得ることが確認された。この 2004 年度の腎性貧血治療ガイドラインが多くの学会員に検証され、新たな科学的評価の高いデータも加わって、近い将来一層完成度の高いガイドラインが作られることを期待する次第である。

(社)日本透析医学会学術委員会
委員長 斎藤 明

参考文献

第1章

- 1) 新版日本血液学全書 13 付録. 血液学的正常値, 柴田 進, 三輪史朗, 八野昭三 編, 血液病学第2版, p 874-875, 東京, 丸善株式会社, 1979
- 2) ヒト血液成分の基準値. 理科年表 75 冊, p 888, 丸善株式会社, 東京, 2001
- 3) Valderrabano F, Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Parrondo I, Cremers S, Abraham IL : European best practice guidelines 1-4 : evaluating anaemia and initiating treatment. Nephrol Dial Transplant 15(Suppl 4) : 8-14, 2000
- 4) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. Am J Kidney Dis 37(Suppl 1) : S186-S189, 2001
- 5) Hakim RM, Lazarus JM : Biochemical parameters in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 11 : 238-247, 1988
- 6) 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
- 7) McGonigle RJS, Boineau FG, Beckman B, Ohene-Frempong 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

第2章

- 8) Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Abraham IL, Segner A : European best practice guidelines 9-13 : anaemia management. Nephrol Dial Transplant 15(Suppl 4) : 33-42, 2000
- 9) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. Am J Kidney Dis 37(Suppl 1) : S190-S193, 2001
- 10) 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, 本宮善恆, 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
- 11) Inagaki H, Kuroda M, Watanabe S, Hamazaki T : Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 16 : 798-802, 2001

第3章

- 12) 上田峻弘, 飯田喜俊, 二瓶 宏, 秋澤忠男 編 : 血液浄化療法事典, p 329, メヂカルサイエンスインターナショナル, 東京, 1999
- 13) 秋葉 隆 : エリスロポエチンの新効能. 堀岡正義監修, 今日の医薬情報第Ⅳ集, p 87-91, 薬事新報社, 東京, 1995
- 14) Hörl WH : How to get the best out of r-HuEPO. Nephrol Dial Transplant 10 : 92-95, 1995
- 15) 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
- 16) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. Am J Kidney Dis 37(Suppl) : S194-S206, 2001
- 17) Drüeke 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
- 18) 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
- 19) 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, 大園英一 : 鉄過剰状態を有する透析患者へのエリスロポエチン (rEPO) 投与一相対的鉄欠乏の出現. 透析会誌 24 : 1125-1129, 1991
- 20) Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK : The evaluation of iron status in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 7 : 2654-2657, 1996
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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, ウェルファイド株式会社, 2000
- 25) 医薬品インタビューフォーム 静注用鉄剤 プルタル, Blutal, 大日本製薬株式会社, 2000
- 26) 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
- 27) Sunder-Plassmann G, Horl WH : Safety of intravenous injection of iron saccharate in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1797-1802, 1996
- 28) Fishbane S, Lynn RI : The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 44 : 238-240, 1995
- 29) 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
- 30) Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuno J : Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 271-272, 1992
- 31) 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
- 32) 秋葉 隆, 木全直樹, 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M : EPIBACDIAL : A multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9 : 869-876, 1998
- 36) 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

- 37) 平澤由平, 川口良人 : rHuEPO 使用ガイドライン作成に関する研究 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
- 38) 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
- 39) Zappacosta AR : Weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med* 91 : 229-232, 1991
- 40) Tomson CRV, Feehally J, Walls J : Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 129-132, 1992
- 41) 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
- 42) Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK : Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 41 : 297-302, 1994
- 43) 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
- 44) 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
- 45) Virot JS, Janin G, Guillaumie J, Michel P, Dubot P, Chevet D, Rifle G : Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 28 : 400-408, 1996
- 46) 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

- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) Guideline 9. Route of administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5) : S19-S20, 1999
- 52) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : Update 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1) : S207-S211, 2001
- 53) McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB, Rocco MV, Johnson CA, Owen WF Jr : End-Stage Renal Disease Core Indicators Work Group : Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adult hemodialysis patients : Results from the 1998 End-Stage Renal Disease Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis* 37 : E36, 2001
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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) の皮下投与法と静脈内投与法による二重盲検比較試験. *臨床評価* 21 : 195-219, 1993
- 57) 前田貴司, 田中一誠, 住元一夫, 他 : 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
- 58) 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
- 59) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002 [http : //www.jnj.com/news/](http://www.jnj.com/news/)
- 60) Porter S : Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharmac Scie* 90 : 1-11, 2001

第5章

- 61) 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
- 62) European Best Practice Guidelines For The Management Of Anemia In Patients With Chronic Renal Failure : Guideline 14 : Causes of an inadequate response to epoetin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5) : S25-S27, 1999
- 63) 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
- 64) Muirhead N, Hodsman AB : Occult infection and resistance of anemia to rHuEPO therapy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5 : 232-234, 1990
- 65) Danielson B : R-HuEPO hyporesponsiveness-Who and Why? *Nephrol Dial Transplant* 10 : 69-73, 1995
- 66) Drüeke TB : R-HuEPO hyporesponsiveness-Who and Why? *Nephrol Dial Transplant* 10 : 62-68, 1995
- 67) Hymes LC, Hawthorne SM, Clowers BM : Impaired response to recombinant erythropoietin therapy in children with peritonitis. *Dial Transplant* 23 : 462-463, 1994

- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) Rosenlof K, Fyrquist F, Tenhunen R : Erythropoietin aluminum and anemia in patients on hemodialysis. *Lancet* 335 : 247-249, 1990
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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
- 75) Pronai W, Riegler-Keil M, Siberbauer K, Stockenhuber F : Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 71 : 395-400, 1995
- 76) 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
- 77) Taylor J, Mactier RA, Stewart WK, Henderson IS : Effect of erythropoietin on anaemia in patients with myeloma receiving haemodialysis. *BMJ* 8 : 476-477, 1990
- 78) Abels RI : Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol* 19 : 29-35, 1992
- 79) Evans J : Cardiac hemolysis and anemia refractory to erythropoietin on anemia in dialysis patients. *Nephron* 71 : 108, 1995
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) Suzuki M : Analysis of the factors in the cases resistant to recombinant human erythropoietin treatment. *Contrib Nephrol* 82 : 65-71, 1990
- 84) Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SMG : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 2107-2109, 1995
- 85) 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
- 86) Labonia WD : L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26 : 757-764, 1995
- 87) 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
- 88) 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)
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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 : 357A, 2001 (abstract)

第 6 章

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

第 7 章

- 93) 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
- 94) 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
- 95) 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
- 96) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1) : S217-S219, 1997
- 97) 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