

[医療経済]

「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」の解説

西 慎一*¹ 下条文武*² 斎藤 明*³ 秋澤忠男*⁴ 秋葉 隆*⁵ 酒井達也*⁶ 鈴木正司*⁷
 椿原美治*⁸ 平方秀樹*⁹ 別所正美*¹⁰

*1 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部 *2 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） *3 東海大学総合医学研究所 *4 和歌山県立医科大学附属病院血液浄化センター *5 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター内科学第四 *6 京都大学医学部附属病院臨床疫学（総合診療科） *7 信楽園病院内科 *8 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 *9 九州大学病院腎疾患治療部 *10 埼玉医科大学内科学血液内科

key words：血液透析，エリスロポエチン，ヘモグロビン，鉄欠乏，赤芽球癆

要 旨

腎性貧血治療に関するガイドラインは、欧米中心に発表されてきたが、その内容が日本の腎性貧血治療の現状と差異があると指摘されてきた。高額なリコンビナント製品であるエリスロポエチン製剤の適正使用は重要であり、わが国独自のガイドラインの作成を求める声が高まっていた。そこで、2004年に日本透析医学会より「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」が発表された。本ガイドラインのポイントを解説する。

はじめに

現在まで利用されてきた遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO)、エポエチン α または β は、慢性腎疾患に伴う腎性貧血治療に大きな福音をもたらしてきた。本邦では1980年代後半の透析患者の平均ヘマトクリット (Ht) 値は約23%であったが、rHuEPOが臨床応用された1990年代に入り、一気に平均Htが上昇し、近年では約30%と安定している。しかし、医療費抑制、包括化医療などが叫ばれる昨今、高額なリコンビナント製品であるエポエチン製剤の適正な使用が求められている。

腎性貧血治療に関するガイドラインは、欧米諸国を中心に、1997年以降次々と発表されてきた。National Kidney Fundは、NKF-K/DOQIガイドラインとして、1997年¹⁾と2000年²⁾にこれを出版している。欧州腎臓学会 (EDTA) は、1999年³⁾にevidence of best practice guideline (EBPG)としてガイドラインを発表し、2000年⁴⁾、2004年⁵⁾に改訂版を発表している。二つのガイドラインには、目標ヘモグロビン (Hb) 値の記載に相違がある。NKF-KDOQIでは、Hb値は11~12 g/dl、Ht値は33~36%と範囲が定められているが、EDTAでは、Hb 11 g/dl以上、Ht 33%以上と記載されているのみで、上限値の明確な記載はない。糖尿病、脳心血管系に重篤な障害を有する症例でなければ、正常範囲に貧血が改善されることも否定しないとするのがEDTAの立場である。特に最新のEDTAガイドラインは、患者のQOLを考えた場合、Hb値は14 g/dlまでは許されると考えている。

本邦では1991年に厚生省科学研究班の調査研究⁶⁾として、腎性貧血に関する治療目標が発表された。この研究発表では、およそHb 10 g/dl、Ht 30%を目標値と設定していた。世界との大きな格差があるまま、この基準値が改定されず近年まで使用されてきた。時が経つにつれ、EBMに基づいたわが国独自のガイドラ

An interpretation for "Guideline for Renal Anemia in Chronic Hemodialysis Patients"

Blood Purification Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

Shinichi Nishi

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology (Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Niigata University Medical and Dental Sciences

Fumitake Gejyo

Department of Molecular Nephrology, Institute of Medical Science, Tokai University

Akira Saito

インの設立を求める声が高くなってきた。そこで、日本透析医学会（JSDT）より、維持血液透析患者を対象とする「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」⁷⁾が策定される経緯となり、2004年に発表された。このガイドラインは、全7章より構成されている。各章に関する解説を加える形で、ガイドライン全体をわかりやすく説明したい。

1 貧血の定義（第1章）

医学的にはHb値と比較するとHt値は必ずしも安定している数値とは言えない。自動血球計測装置ではHt値は実測値でなく、計算値として算出される。検体を長時間放置しているとHt値が変動する。したがって、国際的にはHb値を信頼できる診断基準値としている。このような実情から本ガイドラインでもHb値を優先的に記載した。しかし、医療現場スタッフの臨床の感覚が失われることも恐れ、Ht値も併記することとした。将来的には、Ht値の記載は消失していく可能性がある。

Hb値、Ht値は、年齢とともに変動し、かつ性差、生活環境によっても変動する。ガイドライン作成に当たり、具体的な貧血診断基準値を設定する必要性があった。基準値の設定には、権威ある教科書に記載されている資料を基にすべきだと判断された。そこで、『新版日本血液学全書』⁸⁾、『理化年表』⁹⁾を利用し、平均値マイナス2SDを貧血診断基準値の目安とした（表1）。他国の診断基準値と比較して、高齢者ではHb値、Ht値が若干低い傾向がある。将来的は、現代日本人の正常人と思われる母集団から信頼できる血球成分に関するデータを求め、これを基に貧血の基準値を作成する必要がある。

腎不全患者の貧血には、鉄欠乏性貧血を始め様々な貧血疾患が合併していることが多い。簡便な鑑別診断として、MCVを用い小球性、正球性、大球性貧血に分類することが推奨される。腎性貧血は正球性貧血のみではなく、大球性貧血の範疇にも入る点は忘れてはならない。大球性貧血であると判断し、腎性貧血以外の鑑別診断を不用意に行うべきではない。

腎性貧血は、腎機能の低下とともに腎からのエリスロポエチン産生が低下するため出現する。腎性貧血が出現する腎機能は、血清クレアチニン ≥ 2 mg/dLまたはクレアチンクリアランス $< 20\sim 35$ ml/min程度と言われている^{10, 11)}。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。その目安はクレアチンクリアランス < 45 ml/min程度である。

2 rHuEPO療法の目標Hb値（Ht値）および投与開始基準（第2章）

第2章は本ガイドラインの中核である。血液透析（HD）患者に対するrHuEPO療法の目標Hb値（Ht値）は、週初め（中2日後）のHD前採血による値でHb値 $10\sim 11$ g/dL（Ht値 $30\sim 33\%$ ）を推奨すると定められた。したがって、rHuEPOの投与開始基準は、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とされた。

この目標値を設定するに当たり、わが国独自に患者データを用いて、目標値を設定することを命題とした。そこで、質の高い日本透析医学会の統計調査資料を利用することとした。しかし、これまでのデータは、透析前Htの生存率、社会復帰率などへの影響を、5%間隔の階層により解析したものであった。欧米のガイドラインはすべて3%間隔の階層であり、これに準じ

表1 日本人のHb値、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	単位
Hb	男性	平均 ± 2 SD	14.8 \pm 1.2	13.8 \pm 0.9	13.5 \pm 1.2	g/dL
	女性	平均 ± 2 SD	13.1 \pm 0.9	12.5 \pm 1.0	12.2 \pm 0.9	g/dL
	男性	平均 -2 SD 診断基準値	12.4	12.0	11.1	g/dL
	女性	平均 -2 SD 診断基準値	11.3	10.5	10.4	g/dL
Ht	男性	平均 ± 2 SD	44.5 \pm 2.9	42.0 \pm 2.8	40.9 \pm 3.6	%
	女性	平均 ± 2 SD	39.7 \pm 2.6	37.6 \pm 3.1	36.9 \pm 2.9	%
	男性	平均 -2 SD 診断基準値	38.7	36.4	33.7	%
	女性	平均 -2 SD 診断基準値	34.5	31.4	31.1	%

(文献7より引用)

た再評価が必要であった。Ht の 3% 間隔の階層は、Hb の 1 g/dl 間隔に相当するため、階層幅としては合理的と考えられた。日本透析医学会の統計調査資料は、残念ながら Hb 値を用いたデータ記載がないため、Ht 値階層を基本として解析するしかなかった。

1995 年末の透析前 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 年生存率におよぼす影響を検討したところ、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)。詳細なデータは記載されなかったが、年齢別、原疾患別に解析しても、Ht 値 30~33% 群が最も良好な生命予後を示した。

2004 年入り、レトロスペクティブ研究であるが、平澤らが¹²⁾、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 ポイントの透析前 Ht 値の平均値を基に 3 年予後を調査している。年齢、性、原疾患、合併症、アルブミン値などで補正して生命予後を評価した場合、同様に Ht 値 30~33% が最も良好な群であることが報告された³⁾。

このようなマスタディを利用して、最終的に Hb 値 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) を推奨すべき治療目標値として提言するに至ったが、ここで、懸念されるのは、欧米の Hb 値に比して低い 1 g/dL に及ぶ較差である。この疑問に対しては、人種差に加え、採血曜日や採血時体位などの差が関与しているのではないかと想像され検証が行われた。この中でも、最もインパクトが大きい要因は採血時体位と判断された。

欧米では、臥位採血より坐位採血が多いが、日本では逆である。一般的に、臥位採血と比較すると坐位採血では Hb あるいは Ht 値が高くなる。その差として、平均で臥位採血値は坐位採血値の 5.6~5.7% 減になることが証明された。それぞれ 33%、36% のマイナス 5.7% 値は、約 31、34% となる。日本人高齢者の貧血診断基準は、欧米人よりも低い傾向があることも加味して、Hb 値 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) が目標値であることの妥当性を再確認した。ただし、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%) を推奨するという基準も示された。35~45 歳の若年者に限ると、Ht 値 30~33% に比べ、Ht 値 33~36% の相対リスクに有意差は無いが、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 を推

表 2 1995 年末の HD 前 Ht 値が 5 年生存に及ぼす影響[†]

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

[†]年齢、性、原疾患、Kt/V 尿素、体重減少率 (%) で補正 (文献 7 より引用)

奨することとした。

3 鉄状態の診断と治療 (第 3 章)

第 3 章では、鉄欠乏および鉄過剰の診断と、鉄欠乏に対する鉄剤治療法を記している。鉄欠乏性貧血は、腎性貧血以外に最も高頻度に HD に認められる貧血である。適正な鉄状態は有効 rHuEPO の治療には必須である。

HD 患者は、透析回路内への残血と採血検査などのために、年間約 2 g の鉄を喪失する。鉄欠乏の診断には、トランスフェリン飽和度 (TSAT) と血漿フェリチン濃度が標準的マーカーとして推奨されている。その診断基準値は、トランスフェリン飽和度 (TSAT) 20% 以下、血漿フェリチン濃度 100 ng/mL 以下である。これらの鉄欠乏マーカー以外にも幾つかの鉄欠乏マーカーが知られている。表 3 はこれをまとめたものである。

血漿フェリチンは貯蔵鉄の指標であり、炎症、輸血など様々な要因で変動する。トランスフェリンも栄養状態などに左右されるために、必ずしも純粋に鉄欠乏指標を示すとは断言できない。感度と特異度の観点からしても優れた指標とは言えない。しかし、どの施設でも検査可能であり、保険適応が認められている点では、上記二つの指標が推奨される結果となった。

純粋に赤血球系細胞の鉄欠乏状態を反映する指標としては、むしろ網赤血球内ヘモグロビン含量 (CHr) などが推奨される。残念ながら、このような検査を行うには特殊な装置が必要であり、現行では保険適応もない。将来的には、TSAT、フェリチン以外のマーカーも利用されるようになると思われる。

鉄過剰に関する指標にも、TSAT と血漿フェリチン濃度が用いられるが、欧米の指針はそのまま日本人

表3 鉄欠乏と鉄過剰状態のマーカーの感度と特異度

		Sensitivity/Specificity	保険点数/時間	備考
[鉄欠乏の指標]				
TSAT(%)	<20%	対照	37点/1時間	貯蔵鉄の指標
フェリチン(ng/ml)	<100 ng/ml	84.2%/31.4%	150点/1時間	
%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
[鉄過剰の指標]				
TSAT(%)	>50%	対照	37点/	
フェリチン(ng/ml)	>800 ng/ml	46.7%/99.4%	150点/	貯蔵鉄の指標
%HYPO(%)	>10%	0%/90%	保険未承認/	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%/32.6%		

(文献7より引用)

には推奨できないとしている。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が、より安全な投与方法として推奨されている。一方透析患者のC型肝炎罹患率が高い。C型肝炎に関しては、鉄剤の安易な補充はかえって肝機能障害を助長することが報告されている。また、体格の比較的小さい日本人透析患者に関して、欧米の鉄過剰指標をエビデンスなく信用することは危険であると考えている。

鉄剤の具体的投与方法としては、透析終了時に透析回路よりゆっくり静注する。毎透析ごとに13回、ないしは週1回3カ月間投与し、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。

4 rHuEPOの投与方法(投与経路・投与量)(第4章)

投与経路については、当面は透析回路を通しての静注を推奨することとなった。理由は、EPO自己抗体産生に基づく赤芽球癆の発生が特にヨーロッパを中心に報告され、しかも皮下注患者で高率に認められたからである^{13, 14)}。

欧米の腎性貧血治療に関するガイドラインは、保存期腎不全患者や腹膜透析患者のみならず血液透析患者に対しても、EPO使用量削減を目的として皮下注を推奨していた。本邦では、前田ら¹⁵⁾は、HD患者を対象として、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%減量できる

と報告している。また、Besarabら¹⁶⁾は、前向き研究27件(全症例916例)をまとめたメタアナリシスで、同等の貧血改善効果を得るのに皮下注では静注の約30%減で間に合うため、医療費抑制に繋がると強調している。

実際の投与方法としては、HD患者では、静注で1回1,500~3,000単位を週3回から投与開始し、投与中は週当たりHb 0.3~0.4 g/dL(Ht 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としている。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。国外ガイドラインでは、1回3,000単位から開始することが基本として記載されているが、体格の小さい日本人に対しては、安全性も考慮して1回1,500単位から投与することも勧められている。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現実的と考えられる。

投与量や投与回数は、あくまでも貧血改善目標値の設定に依存し、現行の投与量・投与回数の上限については今後再検討すべき余地がある。

5 EPO抵抗性(低反応性)(第5章)

第5章はEPO抵抗性あるいは低反応性について記載している。「EPO抵抗性」という概念は絶対的なものではなく相対的なものであり、むしろ「EPO低反応性」と表現すべきである。

表4 EPO 低反応性の有力な原因

消化管や性器からの慢性失血
 感染症（血液アクセス・腹膜アクセス感染），外科的感染症，
 結核症，SLE，AIDS
 移植片の慢性拒絶反応
 高度の副甲状腺機能亢進症（線維性骨炎）
 アルミニウム中毒症
 葉酸，ビタミン B₁₂ 欠乏
 多発性骨髄腫
 その他の悪性腫瘍
 溶血
 異常ヘモグロビン症（ α ， β サラセミア，鎌状赤血球形貧血）
 脾臓機能亢進症
 抗 EPO 抗体の出現

（文献 7 より引用）

NKF-K/DOQI ガイドラインでは静注で 450 単位/kg/週以上（およそ 30,000 単位/週）¹⁷⁾，EDTA ガイドラインでは皮下注で 300 単位/kg/週以上（およそ 20,000 単位/週）で目標 Hb に到達しない場合を EPO 低反応性としている¹⁸⁾。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。これは，科学的あるいは医学的根拠に基づく基準でなく，保険医療の枠から定められた基準となっている。

EPO 抵抗性の原因は多岐にわたる。最も高頻度に認められる原因は鉄欠乏である。近年では，主に皮下注により惹起される抗 EPO 抗体出現による赤芽球癆は最も深刻な合併症であり，注意が喚起されている。ほかの主な低反応性の原因は，表 4 に示したとおりである。

6 腎不全患者への輸血（第 6 章）

この章では，腎不全への輸血治療の原則が記載されている。輸血は，貧血の改善が可逆的な状況に限定されるべきだが，生命の危機，重篤な臓器合併症が認められる場合は適応となる。また，輸血を施行した場合，MHC 抗原への感作，輸血反応，ウイルス，寄生虫などの感染，輸血による鉄過剰やヘモジデロシスなどの合併症に注意しなければならない。HIV 感染，C 型肝炎などの検査法が確立していない時代の輸血により，医原性感染症を引き起こしてしまった経緯がある。今後も，新たな感染症が輸血により発症する可能性は否定できない。輸血前に患者への説明と同意が必須であることは言うまでもない。

表5 rHuEPO の副作用

- 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
 赤芽球癆
- 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
 骨髄線維症
 幻視

（文献 7 より引用）

7 rHuEPO の副作用と随伴症状（第 7 章）

最終章では，rHuEPO の副作用がまとめられている（表 5）。高血圧，血栓・塞栓症，赤芽球癆が主たる合併症である。rHuEPO 使用時の高血圧合併頻度は，諸外国では 20～30% に達するが，わが国ではこれ以下とされている。様々な機序が説明されているが，急速な貧血改善が最大の危険因子とされている。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¹⁹⁾に限られている。抗 EPO 抗体により，重篤な合併症である赤芽球癆が発生するリスクがあることを忘れてはならない。

おわりに

本ガイドラインは，現在の透析医療の現状に合わせて，理想と思われる腎性貧血治療の指針を示したものである。将来的には，修正されうるものであり，また，血液透析患者のみならず，腹膜透析，保存期腎不全患者などにも言及するガイドラインとして発展していく余地を残している。

文 献

- NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis, 30(Suppl 3); S192, 1997.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am J

- Kidney Dis, 37(Suppl 1); S 182, 2001.
- 3) European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*, 14(Suppl 5); 1, 1999.
 - 4) Valderrabano F, Horl WH, Jacobs C, et al.: European best practice guidelines. *Nephrol Dial Transplant*, 15(Suppl 4); 8, 2000.
 - 5) Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al.: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 19(Suppl 2); ii 1, 2004.
 - 6) 平澤由平, 川口良人: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 rHuEPO 使用ガイドライン作成に関する研究, p. 87, 1991.
 - 7) 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, 2004.
 - 8) 三輪史朗, 青木延夫, 柴田 昭:血液学的正常値. *血液病学*第2版; 文光堂, 東京, p. 875, 1995.
 - 9) ヒト血液成分の基準値. *理科年表* 76 冊; 丸善, 東京, p. 888, 2002.
 - 10) Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 11; 238, 1988.
 - 11) 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, 1988.
 - 12) 平澤由平, 他:血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). *透析会誌*, 36; 1265, 2003.
 - 13) Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al.: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New Engl J Med*, 346; 469, 2002.
 - 14) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002 (<http://www.jnj.com/news/>).
 - 15) 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, 1993.
 - 16) 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, 2002.
 - 17) Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*, 111; 992, 1989.
 - 18) 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); 25, 1999.
 - 19) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al.: Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron*, 72; 30, 1996.