

透析医療と EBM

— 腎性貧血の治療 —

椿原美治

大阪府立急性期・総合医療センター

key words : 腎性貧血, ガイドライン, 血液透析, 保存期慢性腎不全, 鉄剤投与

要 旨

人遺伝子組換えエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) が透析患者に使用可能となって 15 年を経過し, 透析患者に多大な恩恵をもたらした. 当初手探り状態であった使用法に関しても, 欧米を中心に多くの evidence に基づいたガイドラインが出されている. わが国においても目標 Hb 値が 10~11 g/dL とされ, 欧米のガイドラインの 11~12 g/dL, あるいはそれ以上という目標値より低値に設定されたが, 透析方法や採血日の差などから, この差はある程度説明可能とされている.

しかし用いた evidence はいずれも観察研究で, 生存率のみを評価項目としたデータである. 現在行われている long acting な rHuEPO 製剤の治験の目標値は高く設定されており, この前向き試験の成績が報告されれば, わが国のガイドラインも変更される可能性がある. またわが国のガイドラインでは CAPD 患者や保存期慢性腎不全患者は evidence に乏しいため対象とされていないが, 同様に行われている治験の目標値は HD 患者よりさらに高値であり, 将来 HD 患者と異なった目標値とされる可能性もある. また鉄剤使用に関しても, 目標値や投与方法に関しても今後の見直しが必要である.

はじめに

1990 年, わが国でも人遺伝子組換えエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin;

rHuEPO) が透析患者に適応され, 15 年を経過した. それまで輸血を余儀なくされていた患者が 10% 以上も存在し, 多くのウイルス肝炎の罹患が大きな問題となっていた時代を振り返ると隔世の感がある.

しかし, rHuEPO による腎性貧血の目標値や方法に関しては新たに多くの問題が発生した.

欧米ではすでに多数の evidence を基に腎性貧血治療ガイドラインが作成されている. アメリカの 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) であり, ともに保険医療制度からもこれに沿った使用が行われている. 一方わが国でも昨年 (2004 年) によりやく血液透析 (HD) 患者に関するガイドラインが日本透析医学会から公表された.

本稿ではこのガイドライン, およびガイドライン作成の経過を紹介するとともに, 問題点や今後の課題にも言及する.

1 血液透析患者

2004 年に日本透析医学会から「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」(以下, わが国のガイドラインと略) が公表された. 欧米のガイドラインは HD 患者, CAPD 患者, 保存期慢性腎不全 (CRF) 患者を同等に扱っているが, HD 患者のように HD 前後で Hb 値が大きく変動する病態と, CAPD や CRF 患者を同等に扱う根拠はまったくない. そこでわが国のガイドラインでは HD 患者のみを対象と

している。

わが国のガイドラインは7章からなるが、以下にこの全文を紹介しその後で著者の意見を述べる。

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

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。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 - 2 SD (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。

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

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) ¹⁾ 20~59 歳	(理科年表) ²⁾		
		60~69 歳	70~79 歳	
男性 mean ± 2 SD	14.8 ± 1.2	13.8 ± 0.9	13.5 ± 1.2	g/dL
女性 mean ± 2 SD	13.1 ± 0.9	12.5 ± 1.0	12.2 ± 0.9	g/dL
男性 mean - 2 SD 診断基準値	12.4	12.0	11.1	g/dL
女性 mean - 2 SD 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) ¹⁾ 20~59 歳	(理科年表) ²⁾		
		60~69 歳	70~79 歳	
男性 mean ± 2 SD	44.5 ± 2.9	42.0 ± 2.8	40.9 ± 3.6	%
女性 mean ± 2 SD	39.7 ± 2.6	37.6 ± 3.1	36.9 ± 2.9	%
男性 mean - 2 SD 診断基準値	38.7	36.4	33.7	%
女性 mean - 2 SD 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 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

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 B 12, 葉酸
3. 鉄代謝指標 (Fe, UIBC, Ferritin, TSAT)	10. クームステスト, 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

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

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挙する。

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 $10 \sim 11 \text{ g/dL}$ (Ht 値 $30 \sim 33\%$) 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 $11 \sim 12 \text{ g/dL}$ (Ht 値 $33 \sim 36\%$) 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,

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

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 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

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 \geq 36%)	0	0	0.9694	0.915	0.405~2.072	0.8321
2 群 (33% \leq Ht<36%)	0.605	0.320~1.146	0.1231	1.111	0.816~1.514	0.5036
3 群 (30% \leq Ht<33%)	0.447	0.290~0.689	0.0003	0.677	0.537~0.855	0.001
4 群 (27% \leq 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 未満	0.424	0.370~0.585	<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 \pm 0.7	52.6 \pm 8.9	0.6	
Hb 値 (g/dL)	10.4 \pm 1.0	10.5 \pm 1.3	0.15	
Ht 値 (%)	32.3 \pm 3.5	32.6 \pm 4.4	0.36	
TP (g/dL)	6.7 \pm 0.5	6.7 \pm 0.5	0.05	

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).

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

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

(大阪府立病院, 他 3 施設での検討)

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 2g 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 2g 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、④4~5 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

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

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

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/	

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、より安全な投与方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。

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
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⁾。
- (4) 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³⁶⁾。

第 4 章 rHuEPO の投与方法—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、骨髓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 群間で貧血是正効果を比較し、貧血是正効果は週 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 の投与方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[®] の投与方法に関して、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、確実な貧血是正

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0.3~0.4g/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1g/dL(Ht3%)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。

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。臨床試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場合が多く、貧血改善速度を週当たりHb値0.3~0.4g/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。

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

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 B 12 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 ⁵⁵⁾

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⁾

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髄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 B 12 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

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

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する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、①MHC 抗原への感作、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 (表 7-1)。

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

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

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、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ェイトを低下させ、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 との関連性は薄いか、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。

2 HD 患者の腎性貧血治療ガイドラインの課題と展望

以上、HD 患者に対するわが国のガイドラインを紹介したが、評価できる点とともに課題も多い。評価できる点としては、欧米のガイドラインでは HD, CAPD, CRF 患者をすべて同様に扱っているが、今回のわが国のガイドラインでは HD 患者のみを対象としている。今後の議論を待ちたいが、CAPD や CRF に関するガイドライン作成も早急に行うべきであろう。

最大の課題としては、わが国での evidence の不足である。気になる問題点を章毎にあげてみたい。

1) 第 1 章について

日本人の正常 Hb 値を年齢、性別に解析し、貧血の基準を定義したことは、欧米のガイドラインより進んでいると思われる。一方、腎性貧血の診断基準に Cr 値 ≥ 2 mg/dL で、血中 EPO 濃度の測定は診断的意義が少ないという欧米の基準を流用しているが、体格などの人種差などを考慮し最近行われている疫学調査の結果を反映させるべきと考える。

EPO 濃度の測定は、わが国では rHuEPO 療法開始前に測定することが保険診療でも認められているが、欧米のガイドラインでは診断的意義は少ないとされている。しかし、これに関する evidence は無く、最近改訂された欧州のガイドライン⁹⁸⁾では、腎機能の比較的良好な患者での鑑別診断に用いるべきことが記載されている。HD 患者のみを対象としたわが国のガイドラインでは必要性は無いであろうが、今後 CRF 患者のガイドライン作成には保険診療で測定が認められている観点からも evidence が必要となろう。

2) 第 2 章について

rHuEPO 療法の目標 Hb 値はガイドラインの中でも最も議論された点である。当初はわが国の evidence が少ないことから、欧米のガイドラインを流用することも検討されたが、HD 方法の違いなどもあり、第 2 章に記載された内容となった。また採血曜日や採血時の体位の重要性が認識され、ガイドラインに盛り込まれた。しかし目標値の設定に使用されたデータはあくまでも観察研究の結果であり、介入試験の成績ではない。

現在すでに欧米で市販されている長時間作用型 erythropoiesis stimulating agents (ESAs) である Darbepoetin alfa や、新たに開発中の Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) などの製剤の臨床治験がわが国で実施中であるが、HD, CAPD, CRF 患者に対する目標値が異なって設定されており、これらの成果が蓄積すればわが国独自の evidence として使用可能となることが期待されている。

3) 第 3 章について

rHuEPO 療法中の鉄指標、および下限値は欧米と同様の基準が用いられた。これはすでにわが国の多くの施設においても用いられており、問題の無い基準と考えられた。一方、維持値や上限に関しては欧米の目標値が高すぎるとの意見が有り、設定することを断念した。

すなわち欧米のガイドラインではフェリチン値 200~500 ng/mL, TSAT 30~40% を維持値としているが、これらの基準は rHuEPO の反応性から設定されたものであり、臓器における鉄沈着などの副作用には重点が置かれていない。わが国の C 型肝炎を有する HD 患者に対する interferon 療法の際に肝生検を行うと、フェリチン値が 250 ng/mL 以上では鉄沈着の認められる例が多いことが報告されており⁹⁹⁾、今後副作用の指標とともに生命予後などを評価項目とした介入試験が必要と考える。

4) 第 4 章について

当初の欧米のガイドラインでは rHuEPO 投与経路は有効性が重視され皮下注が推奨された。これを受けてわが国のガイドラインでも皮下注を推奨すべきとの意見が大勢を占めた。しかし、欧州において epoetin α の皮下投与者に赤芽球癆が多発し、本剤の皮下注が禁止された。また米国では皮下注を推奨するガイドラインが作成されたにもかかわらず、HD 患者では 10% 程度しか普及しておらず、わが国においてもすでに赤芽球癆の発症が報告されていることなどから、HD 患者には静注を推奨することとされた。

投与量や頻度に関しては、静注では頻度が多い程有効であることから、週 3 回、1 回 1,500~3,000 単位から開始することが推奨され、欧米のガイドラインと同様に維持投与量は 1/2~1/3 量に減じることが推奨さ

れている。投与頻度は明記されていないが、静注では週3回投与が前提である。

3 CAPD 患者, 保存期慢性腎不全 (CRF) 患者の ガイドライン

欧米では CAPD 患者や CRF 患者に関しても HD 患者と同等に扱われている。しかし HD のように HD 前後で Hb 値が大きく変動する病態と、CAPD や CRF 患者のように比較的安定した病態とを同様に扱って良いという evidence も無い。最近 CRF 患者を対象とした多くの介入試験が行われ、正常に近い Hb 値でも安全性に問題が無く、心機能や腎機能、QOL などを評価項目とした有効性が証明されつつあり^{100~105)}、現在わが国で行われている長時間作用型 ESAs の治験に際しても、HD 患者よりさらに高い目標値 (Hb 値 ≥ 12 g/dL) が設定されて行われており、これらの結果が報告されればガイドライン作成の evidence となりえる。

現状ではわが国の rHuEPO 製剤の添付文書に記載されている上限の Hb 値 11~12 g/dL 程度に維持するのが妥当と考える。

おわりに

腎性貧血治療に関して、2004 年にようやく HD 患者に対するガイドラインが作成された。しかしわが国における evidence は少なく、今後の見直しが必要である。また CAPD 患者や CRF 患者に対するガイドライン作成も緒に就いた。

一方、長期作用型 ESAs の治験がわが国でも行われており、従来の rHuEPO 製剤とは異なった目標 Hb 値を目指している。さらに従来の rHuEPO 製剤を用いた大規模な市販後調査も予定されており、これらの結果がわが国における evidence として利用可能となれば、EBM に基づく腎性貧血治療法が新たに提案されるであろう。

文 献

- 1) 新版日本血液学全書 13 付録. 血液学的正常値. 血液病学; 第 2 版, 柴田 進, 三輪史朗, 八野昭三 編, 丸善, 東京, pp. 874-875, 1979.
- 2) ヒト血液成分の基準値. 理科年表 75 冊; 丸善, 東京, p. 888, 2001.

- 3) Valderrabano F, Horl WH, Jacobs C, et al.: 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); S 186-S 189, 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, et al.: 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.
- 8) Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC, et al.: 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); S 190-S 193, 2001.
- 10) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他: 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). *透析会誌*, 36; 1265-1272, 2003.
- 11) Inagaki H, Kuroda M, Watanabe S, et al.: Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 16; 798-802, 2001.
- 12) 上田峻弘, 飯田喜俊, 二瓶 宏, 他編: 血液浄化療法事典; メヂカルサイエンスインターナショナル, 東京, p. 329, 1999.
- 13) 秋葉 隆: エリスロポイエチンの新効能. 今日の医薬情報 第 XII 集; 薬事新報社, 東京, pp. 87-91, 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); S 194-S 206, 2001.
- 17) Drüeke TB, Barany P, Cazzola M, et al.: Manage-

- ment 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, 他: 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.
- 20) Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al.: The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 7; 2654-2657, 1996.
- 21) Tsuchiya K, Okano H, Teramura M, et al.: 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, et al.: 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, et al.: 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, ウエ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 ブルタル, 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, et al.: 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, et al.: 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, 他: 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, et al.: 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, 他: 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, et al.: 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.
- 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; pp. 87-89, 1991.
- 38) Bommer J, Barth HP, Zeier M, et al.: 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, et al.: 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, et al.: Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol*, 41; 297-302, 1994.
- 43) Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus JM, et al.: 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) Viot JS, Janin G, Guillaumie J, et al.: 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, et al.: 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, et al.: 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, et al.: 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, et al.: 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); S 19-S 20, 1999.
- 52) NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis*, 37(Suppl 1); S 207-S 211, 2001.
- 53) McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB, et al.: 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; E 36, 2001.
- 54) McMahon FG, Vargas R, Ryan M, et al.: 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, et al.: 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, 他: 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, et al.: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*, 346; 469-475, 2002.
- 59) Summery of PRCA case reports. As of October 31, 2002. <http://www.jnj.com/news/>.
- 60) Porter S: Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*, 90; 1-11, 2001.
- 61) 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; 992-1000, 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); S 25-S 27, 1999.
- 63) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al.: 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, Hodsmans 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, Taylor D, Marsh FP, et al.: 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, et al.: 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, Hodsmans AB, Hollomby DJ, et al.: 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, et al.: Effect of aluminum overload on the bone marrow re-

- sponse to recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 76; 315-323, 1989.
- 74) Zachee P, Chew SL, Daelemans R, et al.: 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, et al.: Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron*, 71; 395-400, 1995.
- 76) Caillette A, Barreto S, Gimenez E, et al.: Is erythropoietin treatment safe and effective in myeloma patients receiving hemodialysis? *Clin Nephrol*, 40; 176-178, 1993.
- 77) Taylor J, Mactier RA, Stewart WK, et al.: 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, et al.: 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, et al.: Use of recombinant erythropoietin in thalassemic patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 19; 239-245, 1992.
- 82) Tomson CR, Edmunds ME, Chambers K, et al.: 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, et al.: 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, et al.: A population study of the interplay between iron, nutrition, and inflammation in erythropoiesis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 7; 1456, 1996.
- 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, et al.: Oral zinc supplementation reduces mean erythropoietin (EPO) dose in EPO required hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 12; 357 A, 2001.
- 92) Audet A-M, Goodnough LT: Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med*, 116; 403-406, 1992.
- 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. *臨床透析*, 14; 1139-1148, 1998.
- 94) Ishimitsu T, Tsukada H, Ogawa Y, et al.: 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, et al.: 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, et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, 339; 584-590, 1998.
- 98) Locatelli F, Aljama P, Bárány 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); 2-5, 2000.
- 99) 谷口敏雄, 新明豊治郎, 赤垣洋二: 鉄沈着を予防するうえで静注鉄剤の中止基準についての検討. 第9回腎とエリスロポエチン研究会 proceedings; pp. 85-90, 2001.
- 100) The US Recombinant Human Erythropoietin Pre-dialysis Study Group: Double-blind, placebo controlled study of the therapeutic use of recombinant human

- erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in pre-dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 18; 50-59, 1991.
- 101) Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al.: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*, 60; 741-747, 2001.
- 102) Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al.: Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 25; 548-554, 1995.
- 103) Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al.: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*, 321; 58-163, 1989.
- 104) Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, et al.: The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 14; 486-495, 1989.
- 105) Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al.: 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.