

the '20–30' group at 20 years after the start of haemodialysis therapy [100% (2/2) versus 14.3% (1/7), respectively; $P = 0.018$]. No statistically significant differences were found with regard to the mean age at the start of haemodialysis therapy between the '30+' group (45.0 ± 2.8) and the '20–30' group (46.3 ± 4.2).

Discussion

Dialysis-associated amyloidosis is one of the most serious complications associated with long-term haemodialysis. Beta 2-m-derived amyloid depositions on the bone, cartilage or synovia can cause CTS, trigger finger, DSA or cystic bone disease [4]. According to an overview of dialysis treatment in Japan, the rate of operations for CTS was 60.3% in patients receiving haemodialysis for more than 25 years [5]. No reports have described patients receiving haemodialysis therapy for more than 30 years. In the present report, 85.7% of the patients in the '30+' group had undergone an operation for CTS, 28.6% had undergone an operation for trigger finger, 28.6% had undergone an operation for cervical DSA and 19.0% had undergone an operation for amyloid-filled bone cysts in the femoral neck area at 30 years after the start of haemodialysis therapy. Thus, haemodialysis-associated amyloidosis is common in patients receiving maintenance haemodialysis for more than 30 years.

Patients who were 30 years and over at the start of haemodialysis therapy underwent CTS and cervical DSA operations more frequently (100%, 62.5%, respectively) than those who were under the age of 30 years at the start of haemodialysis (76.9%, $P = 0.025$; 7.7%, $P = 0.003$, respectively) in the '30+' group. Thus, older age at the start of haemodialysis was a risk factor for amyloidosis, similar to the results of previous studies [6–9]. The reason why a patient's age at the onset of haemodialysis therapy is a risk factor for β_2 -m amyloidosis is unclear. Jadoul *et al.* hypothesized that an increasing patient age might also increase the β_2 -m load, possibly increasing the risk of β_2 -m amyloidosis [10].

Since β_2 -m, with a molecular weight of 11.800 Da, was first identified in 1985 as a major constituent protein of amyloid [4], haemodialysis technology for dialysis-related amyloidosis has been developed. Dialysis using high-flux membranes has been increasingly used in Japan since then. High-flux membranes or high-performance membranes remove larger molecular weight solutes, including β_2 -m, with better biocompatibility than conventional unsubstituted cellulose membranes [11–14]. The relative risk of CTS was reduced to 0.503 ($P < 0.05$) and the mortality was reduced to 0.613 ($P < 0.05$) for haemodialysis using high-flux membranes, compared with that using conventional membranes [15]. High-flux membranes substantially decreased the risk of morbidity and mortality [12]. The use of reverse osmosis water also became widely used at the same time. Schwalbe *et al.* reported that haemodialysis patients receiving water treated with demineralization or water softeners had a significantly higher rate of CTS and bone cyst than those receiving reverse osmosis water [16]. Reverse osmosis treatment for dialysis water was started in

1988 in our hospital, and high-flux membranes began to be used at almost the same time. Even though the mean age at the start of haemodialysis was younger in the '30+' group than in the '20–30' group, the frequency of operations for CTS, trigger finger and amyloid-filled bone cysts in the femoral neck area was not significantly different between the '30+' group and the '20–30' group at 20 years after the start of the maintenance haemodialysis therapy. The frequency of surgery for CTS was significantly higher in the '30+' group than in the '20–30' group among the patients in whom haemodialysis therapy was started over the age of 40 years. This may be attributable to recent advances in haemodialysis technologies, including the use of high-flux membranes and reverse osmosis water.

Haemodialysis-associated amyloidosis was common in patients receiving haemodialysis therapy for more than 30 years, especially among relatively older patients at the start of haemodialysis therapy. Even though the mean age at the start of haemodialysis was younger in the '30+' group than in the '20–30' group, the frequency of operations for amyloidosis did not differ between the '20–30' and '30+' groups at 20 years after the start of haemodialysis therapy. This trend might be explained by recently developed haemodialysis technologies, such as high-flux membranes and reverse osmosis water.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staffs of Sangenjaya Hospital for their co-operation.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG *et al.* Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270–3277
- Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* 2006; 19: 105–109
- Otsubo S, Otsubo K, Sugimoto H *et al.* Characteristics of patients on hemodialysis therapy for more than 30 years. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 274–279
- Gejyo F, Yamada T, Odani S *et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129: 701–706
- Maeda K. An overview of dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 1998) *J Jpn Soc Dial Ther* 2000; 33: 1–27
- Cianciolo G, Coli L, La Manna G *et al.* Is beta2-microglobulin-related amyloidosis of hemodialysis patients a multifactorial disease? A new pathogenetic approach. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 864–878
- LinksFloege J, Ehlerding G. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996; 72: 9–26
- Davison AM. Beta 2-microglobulin and amyloidosis: who is at risk? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 10): 48–51
- van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J *et al.* Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The working party on dialysis amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012–1019
- Jadoul M, Garbar C, Noël H *et al.* Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928–1932
- Küchle C, Fricke H, Held E *et al.* High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484–488

12. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096–1101
13. Traut M, Haufe CC, Eismann U *et al.* Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood Purif* 2007; 25: 432–440
14. Ayli M, Ayli D, Azak A *et al.* The effect of high-flux hemodialysis on dialysis-associated amyloidosis. *Ren Fail* 2005; 27: 31–34
15. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096–1101
16. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J *et al.* Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int* 1997; 52: 1077–1083

Received for publication: 23.7.08

Accepted in revised form: 24.11.08

Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 1598–1603

doi: 10.1093/ndt/gfn684

Advance Access publication 18 December 2008

Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data

David W. Johnson^{1,2}, Hannah Dent¹, Qiang Yao³, Anders Tranaeus³, Chiu-Chin Huang⁴, Dae-Suk Han⁵, Vivekanand Jha⁶, Tao Wang⁷, Yoshindo Kawaguchi⁸ and Jiaqi Qian⁹

¹Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Discipline of Public Health, University of Adelaide, Adelaide, Australia, ²Department of Renal Medicine, University of Queensland at Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia, ³Baxter Healthcare Pty Ltd, Shanghai, China, ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, ⁵Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, ⁶Department of Nephrology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, ⁷Division of Nephrology, Third Hospital, Peking University, Beijing, China, ⁸Department of Nephrology and Hypertension, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan and ⁹Renal Division, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

Abstract

Background. The impact of dialysis modality on the rates and types of infectious complications has not been well studied. The aim of the present investigation was to evaluate the rates of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) infections in peritoneal dialysis (PD) and haemodialysis (HD) patients in the Asia-Pacific region.

Methods. The study included the most recent period-prevalent data recorded in the national or regional dialysis registries of the 10 Asia-Pacific countries/areas (Australia, New Zealand, Japan, China, Taiwan, Korea, Thailand, Hong Kong, Malaysia and India), where such data were available. Longitudinal data were also available for all incident Australian and New Zealand patients commencing dialysis between 1 April 1995 and 31 December 2005. Rates of HCV and HBV infections were compared by chi-square,

Poisson regression and Kaplan–Meier survival analyses, as appropriate.

Results. Data were obtained on 201 590 patients (HD 173 788; PD 27 802). HCV seroprevalences ranged between 0.7% and 18.1% across different countries and were generally higher in HD versus PD populations (7.9% ± 5.5% versus 3.0% ± 2.0%, $P = 0.01$). Seroconversion rates on dialysis were also significantly higher in HD patients (incidence rate ratio PD versus HD 0.33, 95% CI 0.13–0.75). HCV infection was highly predictive of mortality in Japan (relative risk 1.37, 95% CI 1.15–1.62, $P = 0.003$) and in Australia and New Zealand (adjusted hazards ratio 1.29, 95% CI 1.05–1.58). HBV infection data were limited, but less clearly influenced by dialysis modality.

Conclusions. Dialysis modality selection significantly influences the risk of HCV infection experienced by end-stage renal failure patients in the Asia-Pacific region. No such association could be identified for HBV infection.

Correspondence and offprint requests to: David Johnson, Department of Renal Medicine, Level 2, Ambulatory Renal and Transplant Services Building, Princess Alexandra Hospital, Ipswich Road, Woolloongabba, Brisbane Qld 4102, Australia. Tel: +61-7-3240-5080; Fax: +61-7-3240-5480; E-mail: david_johnson@health.qld.gov.au

Keywords: end-stage renal failure; environmental transmission; haemodialysis; hepatitis B; hepatitis C

2008 年版 日本透析医学会
「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」

2008 JSDT
“Guideline for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease”

序

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2008年9月

第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ委員長
椿原美治

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

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

(敬称略 アイウエオ順)

委員会・中間報告会など開催記録

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

1. ガイドライン枠内の文章に関する推奨レベル

積極的推奨：行うことを強く推奨する

推奨：行うことを推奨する

意見：委員会の意見として推奨する

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

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

レベル B

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

レベル C

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

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

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

目 次

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

略語集

文中および表中の略語一覧

| | |
|---|--|
| ACD : anemia of chronic disease | 慢性疾患に伴う貧血 |
| ACE : angiotensin converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ACORD : Anemia CORection in Diabetes trial | 糖尿病における貧血是正の効果 : 臨床試験 (文献 47) |
| AIDS : acquired immune deficiency syndrome | 後天性免疫不全症候群 |
| Alb : albumin | アルブミン |
| BUN : blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| BW : body weight | 体重 |
| CABG : coronary artery bypass graft | 冠動脈バイパス術 |
| Ccr : creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CERA : Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C. E. R. A.) | 持続型エリスロポエチン受容体刺激剤 (C. E. R. A.) |
| CHOIR : Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency study | 腎不全患者における貧血改善の予後改 善効果 : 臨床試験 (文献 18) |
| CI : confidence interval | 信頼区間 |
| CKD : chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| CPGs : clinical practice guidelines | 診療ガイドライン |
| CPRs : clinical practice recommendations | 推奨される診療内容 |
| Cr : creatinine | クレアチニン |
| CRDAC : Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee | 心血管障害および腎障害に用いる薬物 監視委員会 |
| CREATE : Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoetin Beta study | エポエチンベータの早期使用による心 血管障害の危険度減少 : 臨床試験 (文 献 41) |
| CRP : C reactive protein | C 反応性蛋白 |
| DA : Darbepoetin-alfa | ダルベポエチンアルファ |
| DOPPS : Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study | 透析療法の診療形態と予後に関する国 際観察研究 |
| DW : dry weight | 目標体重 (ドライウエイト) |
| EBPG : European Best Practice Guidelines | 欧州版最良診療ガイドライン |
| EDTA : European Dialysis Transplantation Association | 欧州透析と移植学会 |
| EPO : erythropoietin | エリスロポエチン |
| EPPWG : European pediatric peritoneal dialysis working group | 欧州小児腹膜透析ワーキンググループ |

| | |
|--|------------------------------|
| ESA : erythropoiesis stimulating agent | 赤血球造血刺激因子製剤 |
| FDA : Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GFR : glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| Hb : hemoglobin | ヘモグロビン |
| HD : hemodialysis | 血液透析 |
| HDF : hemodiafiltration | 血液透析濾過 |
| Ht : hematocrit | ヘマトクリット |
| IL-6 : interleukin 6 | インターロイキン 6 |
| ITT : intention to treat | 全数解析 |
| JET study : JAPAN Erythropoietin Treatment Study for Target Hb and Survival | エポジン注 維持血液透析特定使用成績調査 (文献 27) |
| KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives | 腎臓病患者の予後改善機構 |
| Kt/V | 透析量を表す指標 |
| LVMI : Left ventricular mass index | 左室心筋重量係数 |
| MCV : mean corpuscular volume | 平均赤血球容積 |
| MHC : major histocompatibility complex | 主要組織適合複合体 |
| NAPRTCS : North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study | 北米小児腎移植共同研究 |
| ND : non-dialysis | 保存期慢性腎臓病 |
| NKF-K/DOQI : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative | 米国腎臓財団 : 慢性腎臓病患者の予後調査機構 |
| NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey | 国立 (米国) 保健と栄養実態調査 |
| NHCT study : Normal Hematocrit study | ヘマトクリット正常化の効果 : 臨床試験 (文献 39) |
| PCI : percutaneous coronary intervention | 経皮的冠動脈インターベンション |
| PD : peritoneal dialysis | 腹膜透析 |
| PRCA : pure red cell aplasia | 赤芽球癆 |
| PTH : parathyroid hormone | 副甲状腺ホルモン |
| QOL : quality of life | 生活の質 |
| RBC : red blood cell | 赤血球 |
| rHuEPO : recombinant human erythropoietin | 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン |
| RR : relative risk | 相対危険度 |
| SD : standard deviation | 標準偏差 |

| | |
|--|-----------------|
| SF-36 : medical outcome study 36-item short-form health survey | 生活の質の調査方法 |
| SLE : systemic lupus erythematosus | 全身性エリテマトーデス |
| TIBC : total iron binding capacity | 総鉄結合能 |
| TNF- α : tumor necrosis factor α | 腫瘍壊死因子 α |
| TP : total protein | 総蛋白 |
| TSAT : transferrin saturation | トランスフェリン飽和度 |
| UIBC : unsaturated iron binding capacity | 不飽和鉄結合能 |
| USRDS : United States renal data system | 米国腎疾患患者登録機構 |
| WBC : white blood cell | 白血球 |

第 1 章 腎性貧血の診断と基準および治療

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

1. 一般的な貧血の診断基準

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

1) 貧血の定義

貧血は疾患名でなく, 血液単位容積中の Hb 量が減少した状態と定義される. Hb は各組織へ酸素を運搬する役割を有しているので, 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さまざまな影響を受けることになる.

2) 診断基準

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

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

現在一般に行われている自動分析機による検血検査では, 赤血球数, Hb 値, MCV が実測値であり, Ht 値は計算によって求められている. Hb 値は採血後も比較的安定しているが, MCV は採血後の時間経過とともにさまざまな影響により変化することがあり Ht 値も変動しうるため³⁾ (レベル A), Ht 値を実測しない場合には, 貧血の診断は Hb 値を用いることが勧められる.

表 1-1 日本人の Hb 値と貧血の診断基準値

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

表 1-2 日本人の Ht 値と貧血の診断基準値

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

表 1-3 EBPG³⁾ならびに KDOQI⁴⁾の貧血診断基準

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

表 1-4 貧血の鑑別診断

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

2. 貧血の鑑別診断と検査項目

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

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

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

表 1-5 貧血の鑑別診断に有用な検査項目

| | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 RBC, Hb, Ht, MCV | 8 骨髓検査 |
| 2 網赤血球数 | 9 ビタミン B ₁₂ , 葉酸, 亜鉛, 銅 |
| 3 鉄代謝指標 (Fe, UIBC, Ferritin, TSAT) | 10 タームステスト, 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, CRP, 蛋白分画 | 13 副甲状腺機能異常 (intact PTH) |
| 7 血中 EPO 濃度 | 14 その他 |

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

3. 腎性貧血の定義

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. 腎性貧血の治療

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

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

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

第2章 ESA療法の目標Hb値および投与開始基準

【HD患者】

- 1) HD患者に対するESA療法の目標Hb値は、週初め（前透析中2日後）のHD前の仰臥位採血による値でHb値10～11 g/dLを推奨する（推奨※）。但し、Hb値12 g/dLを超える場合を減量・休薬基準とする（意見※）。
- 2) ESAの投与開始基準は、腎性貧血と診断され、複数回の検査でHb値10 g/dL未満となった時点とする（意見※）。
- 3) 活動性の高い比較的若年者では目標Hb値11～12 g/dLを推奨する（意見※）。但し、Hb値13 g/dLを超える場合を減量・休薬基準とする（意見※）。また、ESA投与開始基準は、複数回の検査でHb値11 g/dL未満となった時点とする（意見※）。

【PD患者およびND患者】

- 1) PD患者およびND患者に対するESA療法の目標Hb値は、11 g/dL以上を推奨する（推奨※）。Hb値13 g/dLを超える場合は減量・休薬を考慮する（意見※）。
- 2) ESAの投与開始基準は、腎性貧血と診断され、複数回の検査でHb値11 g/dL未満となった時点とする（意見※）。
- 3) 但し、重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者にはHb値12 g/dLを超える場合に減量・休薬を考慮する（推奨※）。

1. ESA療法における目標Hb値（Ht値）設定の背景

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

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

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

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

2. HD 患者の目標 Hb 値

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

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

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

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

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

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

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

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

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

注: ※ n=36 で死亡例 0

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

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

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

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

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

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

(Mean ± SD)

表 2-4 HD 患者の座位と仰臥位での Ht 値の検討⁵⁾

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

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

(大阪府立病院他 3 施設での検討)

(Mean ± SD)

ることが判明した (表 2-3)⁵⁾ (レベル C※)。

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

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

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

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

RCT ではないが、rHuEPO で治療を受けている 513 名の安定期 HD 患者を対象に DA を約 1 年間投与した前向きオープン試験の臨床試験成績が報告されている²¹⁾。この試験では、目標 Hb 値を 11~12 g/dL (治療 Hb 値 10~13 g/dL) に設定し、2004 年版ガイドラインで推奨されている目標 Hb 値より高い値での検討が行われ、DA 投与後の平均 Hb 値は 11 g/dL 前後で維持されたが、安全性に問題はみられなかった。さらに DA 投与開始時と、Hb 値が 11 g/dL 以上に上昇した時点で、SF-36 による QOL 評価が行われたが、すべてのスコアが DA 投与後に上昇傾向となり、特に Hb 値が 1 g/dL 以上上昇し、11 g/dL 以上となった患者では、Hb 値の上昇が 1 g/dL 未満で、11 g/dL 未満であった患者に比べて Vitality (活力) のスコアが有意に上昇した²⁵⁾ (レベル B※)。これらの成績は、HD 患者の目標 Hb 値を従来の基準値より上げて安全性に問題は生じず、より高い有用性を示唆するものと考えられる。

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

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

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

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

3. PD 患者、ND 患者の目標 Hb 値

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

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