

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

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

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

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

また、2006 年 11 月に報告された 1,400 例以上の米国の ND 患者を対象とした CHOIR study¹⁸⁾では、目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL に設定したが、ITT 解析の結果、13.5 g/dL 群の方が有意にイベント (死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中による複合エンドポイント) の発現が多かった (レベル A)。同時に報告された CREATE study⁴¹⁾では約 600 例の主に欧州の ND 患者を対象に、目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL 群に設定して実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象の発現に有意な差は認められなかった。しかしながら、副次エンドポイントとした腎機能においては、推定 GFR の低下に差はないものの、透析導入例数は 13~15 g/dL 群で有意に多かった。一方、QOL においては、13~15 g/dL 群が有意な改善を示し、それまでに報告された成績が支持された (レベル A)。しかし、米国 FDA は、自国で行われた CHOIR study の成績を重視し、ESA 使用の際の Hb 値の上限値を 12 g/dL とすべきとの勧告を発した⁴²⁾。このような欧米の大規模 RCT の結果から、すべての ND 患者に対し一律に正常値レベルまで貧血治療を行うことは好ましくないと考えられる。その後、これら 3 試験を含むメタ解析結果が公表され⁴³⁾、高い Hb 群 (12 g/dL 以上と定義) では、死亡やシャント閉塞、血圧管理不良のリスクが有意に高まると報告された (レベル A)。

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

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

	CHOIR study	
	高 Hb 値群 (715 例)	低 Hb 値群 (717 例)
高血圧 (%)	95.8*	93.2
心筋梗塞 (%)	16.4	15.0
CABG (%)	17.4*	13.5
PCI (%)	10.9	11.9
うっ血性心不全 (%)	24.4	22.9
心房細動	9.4	8.6
脳卒中 (%)	9.8	10.0
末梢血管疾患 (%)	16.4	16.4
心筋梗塞, 脳卒中, CABG, PCI, or 四肢切断 (%)	36.3	34.5

	JET study (透析導入時; 1,949 例)	
	既往・既治療歴	合併症
高血圧 (%)	—	70.8
心筋梗塞 (%)	3.6	1.1
CABG (%)	2.4	—
PTCA (%)	2.8	—
ステント (%)	1.7	—
心不全 (%)	5.4	10.2
不整脈 (%)	1.5	3.4
脳血管系疾患 (%)	12.6	2.9
閉塞性動脈硬化症 (%)	1.4	3.5
四肢の壊疽 (%)	—	0.9
PTA (%)	0.3	—
「既往歴」および「循環器系治療歴」の記載において、心筋梗塞, CABG, PTCA, ステント, 脳血管系疾患のいずれかを有する (%)	18.4	
「合併症」および「循環器系治療歴」の記載において、心筋梗塞, 脳血管系疾患, 四肢の壊疽, 閉塞性動脈硬化症, CABG, PTCA, ステントのいずれかを有する (%)	12.2	

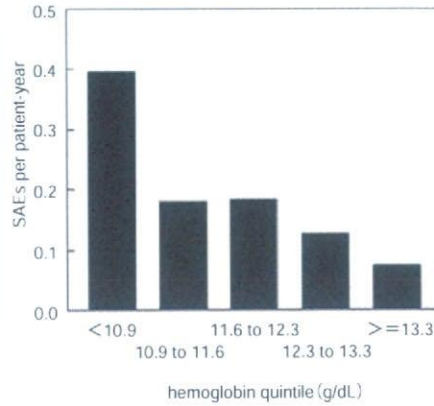
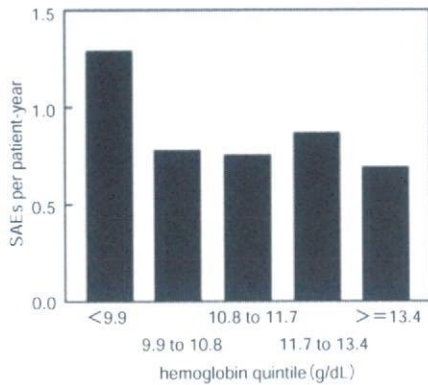
* : 低 Hb 値群に比べ有意に高頻度

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

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

Normal Hematocrit study

CHOIR study

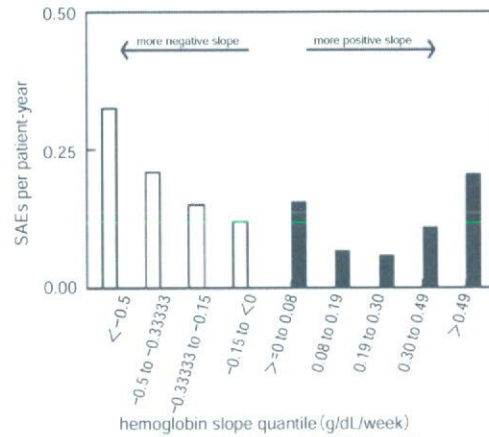
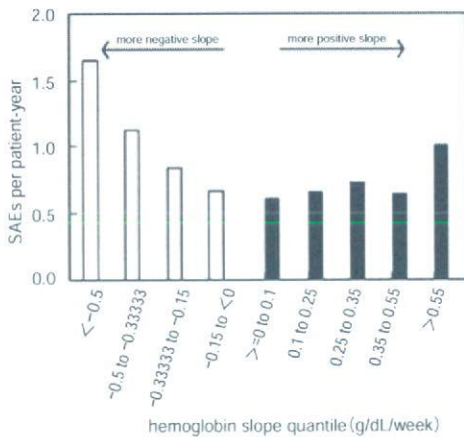


(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf>)

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

Normal Hematocrit study

CHOIR study



(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf>)

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

ト発症が多いことが明らかにされ (図 2-1), rHuEPO 低反応症例での予後が不良であるとの結果が報告されている⁴¹⁾ (レベル A)。この所見に関しては, ESA 低反応性, あるいは ESA の大量投与との関連が推察されていた。その後, CHOIR study については, 到達した Hb 値と rHuEPO 投与量を指標とした追加解析結果が公表され, 高 Hb 群に割り付けられた患者の中でも, 到達した Hb 値が高い患者の方がむしろ予後が良いこと, 1 回最高投与量が高い群 (20,000 単位以上) のほうが低い群 (20,000 単位未満) に比べて予後が悪いこと, これらの因子で調整した COX ハザードモデル解析では, 割り付けられた目標 Hb 値群と予後の関連性はなくなり, 特に高用量の使用が予後悪化との関連性を最も説明できる因子であった。このことから, 目標 Hb 値が高いことと予後悪化の関連性は確認できなかったと報告されている⁴⁵⁾ (レベル A)。

また, Hb 値の変動 (hemoglobin cycling), 特に Hb 値が急激に低下する変動の際に, 最も心血管系合併症の発症が多いことも報告された⁴¹⁾ (図 2-2) (レベル A)。すなわち rHuEPO の急激な減量・休薬や rHuEPO 不応性が出現した時にイベント発症が多いことを示していると考えられる。この

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

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

4. ESA 療法の開始基準

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

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

第 3 章 鉄の評価と補充療法

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

1. ESA 療法における鉄補充の開始基準

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

1) ESA 療法を受けている CKD 患者の鉄の評価と鉄過剰の定義

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

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

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

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

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

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

2) 鉄補充療法の開始基準

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

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

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

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

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

3) 鉄過剰の診断

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

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

表 3-1 機能的鉄欠乏と鉄過剰状態のマーカ－の感度と特異度⁵⁾

a.		
機能的鉄欠乏の指標	感度/特異度	備考
TSAT (%) 20% >	対照	利用可能な鉄の指標
フェリチン (ng/mL) (100 ng/mL >)	84.2%/31.4%	貯蔵鉄の指標
% HYPO (%) (2.5% <)	39.1%/35.6%	赤血球レベルの指標
(10% <)	86.5%/20.6%	
CHr (pg/cell) (32.2 pg/cell >)	76.5%/73.4%	網赤血球レベルの指標
sTfR (ng/mL) (1,200 ng/mL <)	40.5%/33.9%	鉄欠乏および赤芽球量を反映
b.		
鉄過剰の指標	感度/特異度	備考
TSAT (%) 50% <	対照	利用可能な鉄の指標
フェリチン (ng/mL) (800 ng/mL <)	46.7%/99.4%	貯蔵鉄
% HYPO (%) (10% >)	0%/90%	赤血球レベルの指標
	sample 中 max 10% 以下	
CHr (pg/cell) (33 pg/cell <)	61.5%/65%	網赤血球レベルの指標
sTfR (ng/mL) (1,000 ng/mL >)	52.4%/36.2%	鉄欠乏および赤芽球量を反映
%HYPO: 低色素性赤血球の割合 CHr: 網赤血球内ヘモグロビン含量		
sTfR: soluble transferrin receptor (可溶性トランスフェリンレセプター)		

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

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

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

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

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

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

このような状況も考慮し、上記の値を推奨した。

2. 鉄剤の投与

【HD 患者】

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

【PD 患者および ND 患者】

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

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

1) 鉄剤の選択と投与経路

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

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

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

2) 鉄剤の一回投与量と頻度

上記の鉄補充療法の開始基準を満たし、鉄剤投与の禁忌（下記参照）がない場合、経口鉄剤は 1 日鉄で 100(105*)~200(210*) mg を投与する（*：硫酸鉄水和物の鉄含量）。機能的鉄欠乏状態が改善しない場合や鉄過剰がなく Hb 値の改善が認められない場合には静注鉄剤へ変更する。

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

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

$$\text{総不足 Hb 鉄量} = (16 - \text{鉄剤投与前の患者 Hb 値}) / 100 \times \text{体重 (kg)} \times 65 \times 3.4^{18)}$$

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

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

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

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

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

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

3) 鉄剤投与の禁忌

鉄剤投与の適応があると判断されても, 投与禁忌および慎重に投与されるべき病態があるため, 適応を十分に検討する.

(静注鉄剤)

以下の場合には, 投与を中止する.

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

以下の場合には, 鉄剤投与の治療上の有益性と安全性を考慮し, 慎重に投与を行う.

- (1) 発作性夜間血色素尿症の場合
溶血を誘発する場合がある.

(2) 感染症の存在

鉄剤投与により細菌感染症、真菌症などの合併や増悪が報告されている^{71,84)}。

(3) ウイルス性肝炎

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

(4) 腎障害のある場合

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

(経口鉄剤)

以下の場合には、投与を中止する。

- (1) 鉄剤によるアナフィラキシーの既往など、鉄剤および鉄剤添加物に過敏症の場合
- (2) 鉄過剰症を疑わせる既往歴や症状、大量輸血歴、ヘモジデローシス⁸²⁾、ヘモクロマトーシス、鉄骨症⁸³⁾などのある場合

以下の場合には、鉄剤投与の治療上の有益性と安全性を考慮し、慎重に投与を行う。

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

第4章 ESAの投与法—投与経路, 投与量—

【HD患者】

- 1) 投与経路については、透析回路を通しての静注を推奨する（推奨）。
- 2) 投与量については、rHuEPOを静注で1回1,500単位、週3回投与から開始し、目標の貧血改善効果が得られない場合は、1回3,000単位まで増量投与することができる。DAはrHuEPOから切り替えて使用し、それまでのrHuEPOの投与量に応じ、1回10~40 μ g、週1回または2週に1回で投与を開始する。目標の貧血改善効果が得られない場合は、1回180 μ gまで増量投与することができる（意見※）。
- 3) 投与量や投与回数は、ESAの種類、投与開始時のHb値、貧血改善目標値、予測される、あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである（意見）。

【PD患者】

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

【ND患者】

- 1) 投与経路については、rHuEPOは皮下注を推奨する（推奨）。（DAは、ND患者に対し現時点ではわが国では使用が認可されていない）。
- 2) 投与量については、rHuEPOを皮下注で1回6,000単位、週1回投与から開始し、目標の貧血改善効果が得られた場合、1回6,000~12,000単位、2週に1回投与する（意見※）。
- 3) 投与量や投与回数は、投与開始時のHb値、貧血改善目標値、予測される、あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである（意見）。なお、rHuEPOについては、現在認可されている使用方法では、貧血改善目標を継続的に維持することが困難な場合がある（意見※）。

1. ESA の投与経路—静注と皮下注—

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

わが国では, 平成 2 年度厚生科学研究班 (平澤由平班長)²¹⁾の提言に基づいた保険医療制度により, rHuEPO の投与経路は, HD 患者では静注に限られ, 皮下注は PD 患者や ND 患者のみで認可されている. 一方, 欧米では, 静注と皮下注を比較した多くの臨床研究をもとに, rHuEPO の貧血改善やその維持効果, さらには医療経済の観点からも, 皮下注の方が有利であると指摘している⁸⁶⁻⁹⁸⁾ (レベル A).

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

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

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

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

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

DA については, 欧米では 2001 年に HD 患者, PD 患者および ND 患者に対する静注, 皮下注が認可されていたが, わが国でも 2007 年 4 月 HD 患者および PD 患者に対する静注が認可された. DA は, 静注時の血中半減期が rHuEPO の 3 倍程度に延長しており, rHuEPO と比較して, 静注時

も血中濃度が持続的に保たれることが報告されている¹⁰⁸⁾。わが国では、ND 患者および皮下注については、現時点では認可されていない。DA に関しては、現時点では、認可されている HD 患者および PD 患者に対する静注を推奨する。

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

2. ESA の投与量

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

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

いずれの段階でも、目標値に達した後は、それまでの投与量の 1/3~1/2 量に投与量を減じて維持量とする。わが国では、rHuEPO の添付文書には、週 3 回の血液透析終了時に 3,000 単位（150~180 単位/kg/週）の静注から開始すべきであると記載されているが、厚生科学研究班のガイドラインが適用され、1 回 1,500 単位から開始することが多い。初回投与量は少量として、貧血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。

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

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

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

ESA の投与量は、患者の病態に応じて、是正目標値や是正速度を設定して決定されなければならない。貧血改善に際して、rHuEPO の臨床使用開始当初であった平成 2 年度厚生科学研究班では、週当たりの Ht 上昇率が持続的に 1% 以上では高血圧の増悪や新たな血圧上昇をもたらし、降圧薬の開始や増量を要する 경우가多く、貧血改善速度を週当たり Hb 値 0.3~0.4 g/dL (Ht 値 1%) を超えないことが副作用予防の観点から重要であると報告された²¹⁾ (レベル C※)。一方、欧米のガイドラインでは、貧血改善は 1 か月当たり 1~2 g/dL とされており^{3,4)}、海外 ESA の添付文書においても、2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値の増加があった場合には ESA を減量するよう指示されている。さらに 2007 年 9 月に開催された米国 FDA による ESA の使用方法の再検討でも同様の報告が行われ、心・血管系合併症を有する HD 患者を対象とした NHCT study では、週当たり 0.55 g/dL を超えなければ、新たな心・血管系合併症発症のリスクは変わらないことが報告された⁴¹⁾ (図 2-2) (レベル B)。さらに ND 患者を対象とした CHOIR study においては、週当たりの上昇速度はリスクとならず、逆に下降速度が速い程リスクの高いことが報告された⁴¹⁾ (図 2-2) (レベル B)。また、ESA の造血に伴う血圧上昇は副作用というより、血液粘度の上昇などに伴う随伴症状との理解が定着し、早期から高血圧の発症を予防する手段が用いられ、わが国でも急激な造血に伴う高血圧脳症などの合併症は、2000 年以降ほとんど報告されなくなっており、週当たり Hb 値 0.5 g/dL 以内の上昇であれば問題ないものとする。さらに投与開始時の Hb 値も大きな要因であり、可能な限り輸血を避けるべく、開始時 Hb 値が低値であれば、より急速な Hb 値の改善が求められる場合もある。

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

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

第 5 章 ESA 低反応性（抵抗性）

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

【HD 患者】

rHuEPO は 1 回 3,000 単位を週 3 回（週当たり 9,000 単位）静注で使用、DA では 60 μg を週 1 回静注使用しても貧血の改善が得られず、目標 Hb 値が達成できない場合を ESA 療法低反応性とする（意見※）。

【PD 患者】

rHuEPO は 1 回 6,000 単位を週 1 回（週当たり 6,000 単位）皮下注で使用、DA では 60 μg を週 1 回静注で使用しても貧血の改善が得られず、目標 Hb 値が達成できない場合を ESA 療法低反応性とする（意見※）。

【ND 患者】

ND 患者では rHuEPO を 1 回 6,000 単位、週 1 回（週当たり 6,000 単位）皮下注で使用しても貧血の改善が得られず、目標 Hb 値が達成できない場合を rHuEPO 療法低反応性とする（意見※）。しかし、現在使用可能な rHuEPO の用法用量では目標 Hb 値の達成が困難なことがあるため（現時点では DA は ND 患者に使用できない）、現段階で rHuEPO 療法低反応性の定義は困難であると考えべきである。

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

1. 低反応性の定義

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

ESA 療法低反応性の明確な定義は存在しない。

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

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

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

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

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

PD 患者では、rHuEPO は皮下注で週 1 回 6,000 単位、DA は静注で週当たり 60 μg でも貧血改善効果が得られず、目標 Hb 値が到達できない場合とする。ND 患者では、rHuEPO は皮下注で週 1 回 6,000 単位でも貧血改善効果が得られない場合とする。しかしながら、PD 患者においては現行の保険診療範囲内の用量では目標 Hb 値を 11 g/dL 以上に維持することが困難な場合が多く、11 g/dL 以上への達成は 30% 程度⁵⁶⁾ (レベル B※)、ND 患者では、鉄状態の充足下においても目標 Hb 値 11 g/dL 以上への達成は 50% 程度との報告がある¹⁰⁹⁾ (レベル C※)。

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

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

2. ESA 療法低反応性の原因

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

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

有力な原因

1) 失血・出血

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

2) 造血阻害・障害、造血基質の欠乏

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

表 5-1 ESA 療法低反応性の有力な原因

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

表 5-2 ESA 療法低反応性が疑われる原因

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

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

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

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

3) 血液疾患, 造血器腫瘍

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

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

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

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

疑われる原因

1) 尿毒症の蓄積・透析不足, 透析液の清浄化

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

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

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

2) 栄養素欠乏

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

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

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

3) 薬剤

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

第 6 章 慢性腎臓病患者への輸血

ESA の使用や鉄剤の使用により慢性腎臓病患者への輸血の頻度は低下している。しかし、限られた条件下において赤血球輸血は依然として必要とされている。

1. 輸血の適応について

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

透析技術の向上による透析効率の向上、透析時の失血の減少、ESA の使用や鉄剤の適切な使用などにより、腎性貧血は著しく改善され、腎不全患者への輸血の頻度は低下している。しかし、限られた条件下において赤血球輸血は依然として必要とされており、今後もその必要性は皆無にはならないと予測される。赤血球輸血を行う場合は、輸血により臨床症状が確実に改善され得るという事前の慎重な評価も必須である¹⁴⁷⁾。一般に、慢性的な貧血では Hb 値が 7 g/dL あれば貧血による臨床症状は現れないことが多い。しかし、貧血による臨床症状の現れ方は、合併症の有無、日常生活や社会的活動状況などによって患者ごとに異なる。従って、輸血による貧血の治療は、患者の状態を注意深く観察し、個々の患者ごとに目標の Hb 値を決め、必要最小限の輸血量に留めて実施することが大切である。なお、輸血を行う場合には文書による同意の取得が義務づけられているので、患者に輸血の必要性とリスクを分かりやすく説明し、同意を得た上で実施しなければならない。

赤血球輸血が適応となる例を以下に示す。(表 6-1)

表 6-1 赤血球輸血が必要な例

貧血特有の症候や症状を有する重症貧血患者
不安定な血液循環動態に関連した急性血液喪失を呈する患者
重症狭心症患者
出血量の多い手術患者
極端な ESA 低反応性患者

2. 輸血を行う際の注意

輸血による副作用の発現に注意する。

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

平成 19 年 1 月 16 日以降、日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液は白血球除去フィルターによる処理が施されている。しかし、僅かに混入する白血球による MHC 抗原感作は皆無とはいえない

い。従って、将来移植を受ける可能性のある患者への輸血は慎重にすべきである。輸血が必要と想定される手術が計画されている場合、事前に rHuEPO の計画的投与による造血と計画的血液採取・保存を行い、手術時に自己血輸血が行われている。