

保存期慢性腎不全患者におけるエリスロポエチンの透析導入遅延効果

加藤文乃*¹ 竹内典子*¹ 竹之下枝実*¹ 湯浅譲治*²
井坂茂夫*² 藤井隆之*³ 鈴木理志*³ 入江康文*⁴
小川 真*⁵ 上田志朗*¹

Retardation of hemodialysis by recombinant human erythropoietin in patients
with chronic kidney disease

Fumino KATO *¹, Noriko TAKEUCHI *¹, Emi TAKENOSHITA *¹, Jyoji YUASA *²,
Shigeo ISAKA *², Takayuki FUJII *³, Satoshi SUZUKI *³, Yasubumi IRIE *⁴,
Makoto OGAWA *⁵, and Shiro UEDA *¹

*¹Department of Drug Information and Communication, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba, *²Department of Urology, Saitama General Hospital, Saitama, *³Department of Nephrology, Seirei Sakura Citizen Hospital, *⁴Department of Internal Medicine, San-ai Memorial Hospital, *⁵Department of Nephrology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

要 旨

目 的：腎性貧血は chronic kidney disease (CKD) の重大な合併症の一つであると同時に、CKD を進行させる因子である。腎性貧血治療薬である recombinant human erythropoietin (rHuEPO) には貧血改善に加え、腎保護効果が期待されている。しかし、透析導入症例を対象として rHuEPO の透析導入遅延効果を検討した報告は少ない。そこでわれわれは、保存期慢性腎不全患者を対象に後ろ向き観察を行い、rHuEPO の透析導入遅延効果を検討した。

方 法：すでに透析導入に至った症例を対象とし、rHuEPO による治療が行われた 21 例を EPO(+) 群、行われなかった 21 例を EPO(-) 群とした。評価開始時点は腎機能が CKD ステージ 5 に至った日とし、エンドポイントは透析導入日とした。透析導入遅延効果は、EPO(+) 群、EPO(-) 群の腎生存率を Kaplan-Meier 法により算出し、Log-rank 検定にて比較した。また、評価期間中の腎生存期間についても比較した。

結 果：評価期間を通して、EPO(+) 群の Hb 値は EPO(-) 群を下回った。

評 価：開始時点から 2 年間に限定して腎生存分析を実施した結果、1 年腎生存率では有意差がみられなかったが ($p=0.050$)、2 年腎生存率は EPO(+) 群で有意に高かった (EPO(+) 群 42.1% vs. EPO(-) 群 12.5%, $p=0.012$)。また、腎生存期間は EPO(+) 群で有意に延長した (EPO(+) 群 29.8 ± 4.07 カ月 vs. EPO(-) 群 19.1 ± 3.27 カ月, $p=0.044$)。

考 察：評価期間中、EPO(+) 群の Hb 値が EPO(-) 群よりも低い値で推移したが、EPO(+) 群は有意に高い腎生存率および長い腎生存期間を示した。

以上より、rHuEPO が貧血改善作用を介するばかりではなく、他の因子を介した腎保護作用を持つ可能性が示唆された。

Renal anemia is a serious complication of chronic kidney disease (CKD) and accelerates its progress. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy not only improves anemia but also has a renoprotective effect. This study aimed to determine whether treatment with rHuEPO can retard the initiation of hemodialysis (HD) in patients with CKD.

Methods : Clinical data of CKD patients who had already been treated with HD were analyzed retrospectively. Twenty-one patients who had received rHuEPO therapy constituted the treated group (EPO (+) group), and twenty-one other patients without rHuEPO constituted the non-treated group (EPO (-) group). The study start-point was the day of kidney function deterioration, judged as CKD stage 5. The end-point of the study was the initiation of HD.

Results : During the evaluation period, mean values of hemoglobin (Hb) in the EPO (+) group remained lower than those in the EPO (-) group. Survival analysis limited to the two-year period from the beginning of evaluation showed that the renal survival rate of the EPO (+) group was significantly better than that of the EPO (-) group [EPO (+) : 42.1 % vs. EPO (-) : 12.5 %, $p < 0.05$]. Duration of renal survival was 29.8 ± 4.07 months in the EPO (+) group and 19.1 ± 3.27 months in the EPO (-) group ($p < 0.05$).

Conclusion : Although the mean values of Hb remained lower in the EPO (+) group than in the EPO (-) group during the observation period, the renal survival rate and duration of renal survival in the EPO (+) group were significantly superior than in the EPO (-) group. The study suggests that rHuEPO exerts a renoprotective effect via a mechanism other than the correction of anemia.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 58-65.

Key words : renal anemia, chronic kidney disease, recombinant human erythropoietin, retardation of dialysis, retrospective study

背景

2002年にNational Kidney Foundation (NKF)は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の定義と重症度分類をKidney Diseases Outcome Quality Initiative (K/DOQI)¹⁾で示しており、わが国においてもCKDの概念が近年普及しつつある。CKDの進行は末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) を誘発し、最終的に透析導入に至る。透析導入は患者の生活の質の低下を招き、社会全体に対しても医療費増大という形で悪影響を与える。K/DOQIのガイドライン¹⁾には、糖尿病患者における厳格な血糖管理、厳格な血圧管理、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB) の使用のほかに、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin : rHuEPO) や鉄剤による腎性貧血の改善が腎機能低下を抑制すると記されている。

腎性貧血はCKD患者の多くに比較的早期からみられる重要な合併症であると同時に、CKDの進行を促進させる因子の一つと考えられている^{2~4)}。2008年に改正された腎性貧血ガイドライン⁵⁾では、腎性貧血を伴うCKD患者の目標Hb値は原則として11 g/dL以上と設定された。このような背景から、今日まで腎性貧血を伴うCKD患者へのrHuEPO治療に関する臨床研究が実施され、さまざまな結

論が報告されている。しかし、実際に透析導入に至った患者を対象としてrHuEPOの透析導入遅延効果を検討した報告は少ない。そこで本研究では、保存期慢性腎不全患者を対象として後ろ向きの観察を行い、rHuEPOの腎不全進行抑制効果を検討した。

方法

1. 対象症例

対象症例は、千葉大学医学部附属病院、国立病院機構千葉医療センター、幸手総合病院、聖隷佐倉市民病院でそれぞれ治療を受けていた患者のうち、2005年1月1日～2007年12月31日までに透析導入に至った症例とした。除外基準は以下の8項目とした。

- 1) 初診から透析導入までの期間にHb値 < 10.0 g/dLの貧血を呈さなかった患者
- 2) 初診から6カ月以内に透析導入に至った患者
- 3) 腎移植経験を有する患者
- 4) 骨髄異形成症候群を発症している患者
- 5) 観察期間中、輸血歴のある患者
- 6) 観察期間中、明らかな消化管出血があった患者
- 7) rHuEPOの投与を受けたが、投与期間6カ月未満の患者
- 8) rHuEPOの投与開始時期が不明の患者

Table 1. Equations for eGFR

sCr measurement	Sex	Equation
Jaffé method	Male	$GFR(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.881$
	Female	$GFR(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.881 \times 0.742$
Enzymatic method	Male	$GFR(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$
	Female	$GFR(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$

sCr : serum creatinine

Table 2. Urine protein score table

Qualitative protein	—	±	1+	2+	3+	≥3+, 4+
Urine protein score	1	2	3	4	5	6

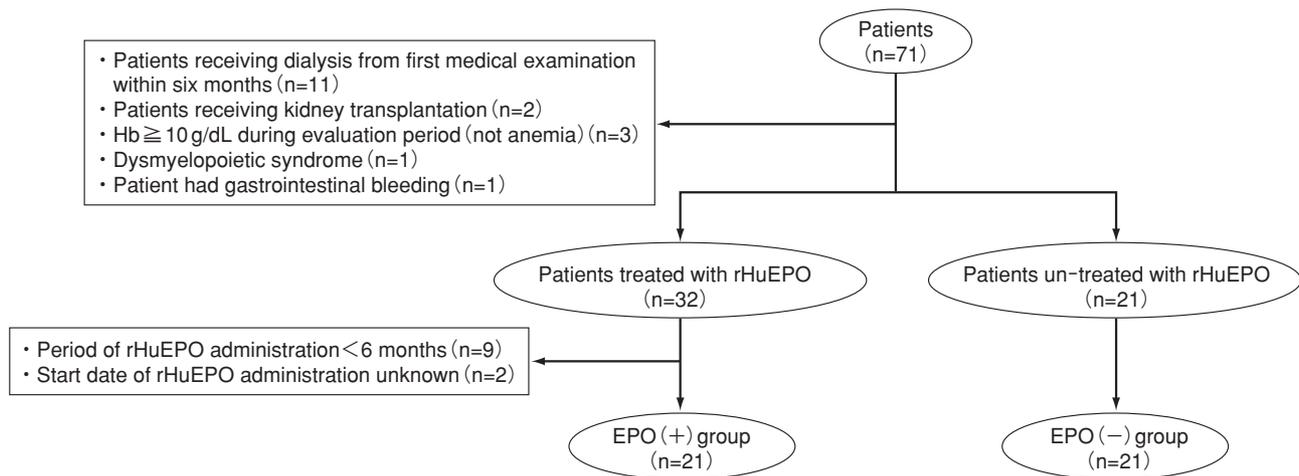


Fig. 1. 研究デザイン

その後、除外基準に該当しない症例を rHuEPO 投与の有無に基づき群別化した。

なお、本研究は千葉大学医学研究院倫理委員会および各医療機関の倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 評価期間

評価開始時点は原則として、CKD ステージ 5 に至った検査日、すなわち estimated glomerular filtration rate (eGFR) が $15 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (mL) を 3 カ月以上下回った場合の eGFR が $15 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ を下回った初めの検査日とした。なお、eGFR が $15 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ を下回ってから 3 カ月以内に透析導入となった症例についても対象症例とした。eGFR の算出には、Table 1 に示した eGFR 推算式^{6,7)}を用いた。エンドポイントは透析導入日とした。今回の検討における透析導入の基準は、sCr $\geq 8.0 \text{ mg}/\text{dL}$ かつ全身倦怠感、消化器症状(悪心、嘔吐、食思不振、味覚異常など)、中枢神経症状(意欲低下、傾眠傾向など)、心不全症状といった尿毒症症状の出現とした。ただし、sCr が $8.0 \text{ mg}/\text{dL}$ に至っていない場合でも、

明らかな尿毒症症状が認められたときには透析導入が行われた。

3. 統計解析

評価開始時の検査値、Hb 値の推移、腎生存期間に関し、独立した 2 群間の差の検定を行った。2 群からのデータが正規分布に従っており、F 検定より 2 群の分散が等しいと仮定できる場合には、Student's t-test を用い、等しいと仮定できない場合には Welch's t-test を用いて検定を実施した。2 群からのデータが正規分布に従わない場合は、Mann-Whitney's U test にて検定した。また、要因が 2 区分のカテゴリルデータの検定には Fisher's exact probability test を用いた。

尿蛋白スコアは、尿一般試験の定性蛋白を尿蛋白スコア表にてスコア化した (Table 2)。腎生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、Log-rank 検定により比較した。なお、本研究においては $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

Table 3. Baseline characteristics of the patients

	EPO(+)group	(n)	EPO(-)group	(n)	p value
Male/Female	15/6	21	16/5	21	0.726
Age (yr)	64.5±10.03	21	64.1±16.90	21	0.496
Dose of rHuEPO (IU/week)	2,592±1,144	21	—	—	—
Medication period of rHuEPO (month)	27.2±27.0	21	—	—	—
Hb (g/dL)	9.35±1.43	20	10.9±13.19	10	0.009*
sFe (μg/dL)	67.7±22.81	3	—	0	—
SBP (mmHg)	135.7±13.9	17	135.8±20.03	13	0.992
DBP (mmHg)	75.6±10.00	17	79.2±13.19	13	0.413
T-Cho (mg/dL)	205.4±48.72	15	192.8±58.25	9	0.573
BUN (mg/dL)	50.23±11.98	21	47.0±14.94	21	0.279
sCr (mg/dL)	3.60±0.48	21	3.65±0.62	21	0.755
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	12.79±1.95	21	13.18±1.40	20	0.582
Alb (g/dL)	3.78±0.51	17	3.55±0.52	18	0.202
UA (mg/dL)	7.89±1.96	19	10.4±11.00	20	0.704
K (mmol/L)	5.08±0.75	20	4.88±0.58	20	0.353
Urine protein score	4.59±1.00	17	4.53±1.12	17	0.985
Underlying renal disease					
Chronic glomerulonephritis		11		6	
Diabetic nephropathy		3		7	
Nephrosclerosis		4		5	
Other		2		0	
Unknown		3		5	
Past illness and complication					
Hypertension		14		11	
Diabetes		5		8	
Cardiovascular disorder		6		7	
Hyperuricemia		7		4	
Hyperlipemia		7		2	
Liver damage		0		3	

*p<0.05 vs. EPO(-)group

Data : Mean±SD

Table 4. Concomitant therapies

Classification	EPO(+)group (n=21)	EPO(-)group (n=21)
Hypotensive agents		
Calcium channel blockers	20	15
Diuretics		
ARB	15	10
ACE inhibitors	10	10
α ₁ -blockers	2	8
β-blockers	9	5
α ₂ -adrenergic agonist agents	5	—
agents	3	3
Others		
Uricosuric agents	12	8
Antianginal agents	10	7
Potassium lowering agents	11	6
Iron	10	0
Anticoagulants	8	9
Gastrointestinal agents	7	6
Antilipemic agents	6	8
Spherical charcoal	6	5
Vitamin D analogues	6	3
Laxatives	5	3
Hypoglycemic agents	3	4
Immunosuppressant agents	1	—
Phosphate binders	2	—

結 果

2005年1月1日～2007年12月31日に透析導入に至った患者71例のうち、除外基準に該当した計29例を除き、rHuEPO投与歴の全くない患者21例をEPO(-)群、6カ月以上のrHuEPO投与歴がある患者21例をEPO(+)群とした(Fig. 1)。

1. 患者背景

評価開始時の両群の臨床検査値を比較したところ、EPO(+)群のHb値はEPO(-)群を有意(p=0.009)に下回った(Table 3)。血圧、sCrなど、その他の項目において有意な差はみられなかった。なお、EPO(+)群の平均rHuEPO投与量は、2,592±1,144 IU/週であった。両群における併用薬剤をTable 4に示す。両群とも降圧薬を併用している症例が多く、なかでもCa拮抗薬が最も多くの症例で服用されていた。また、利尿薬やARBも半数以上の症例での服用が確認された。さらに、腎機能の低下に伴う合併症の治療のために、複数の薬剤の併用が確認された。

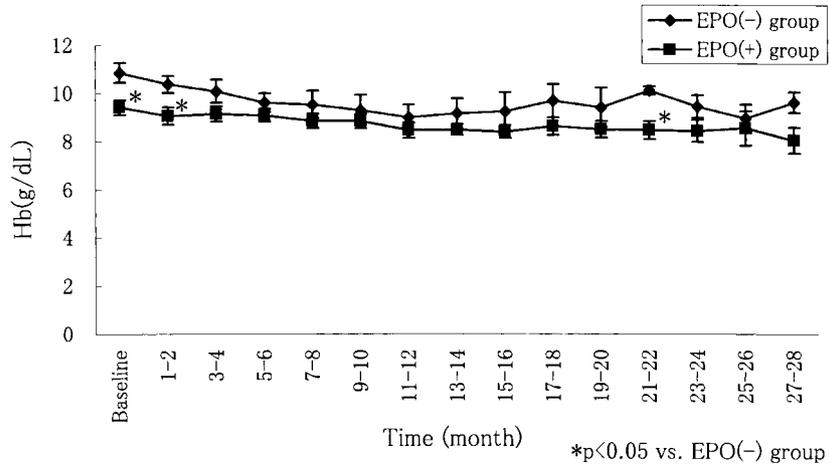


Fig. 2. Mean values of Hb in the EPO(+) and the EPO(-) group during the evaluation

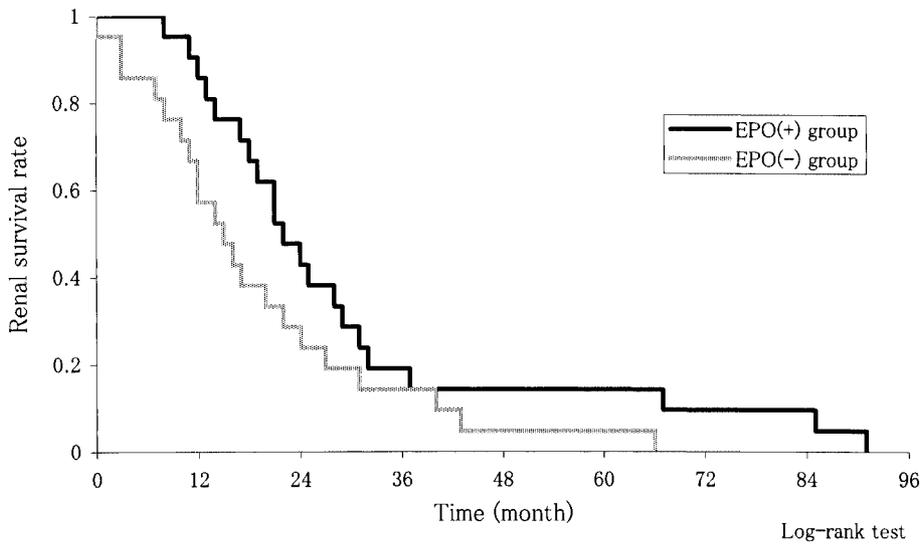


Fig. 3. Renal survival rate during the evaluation

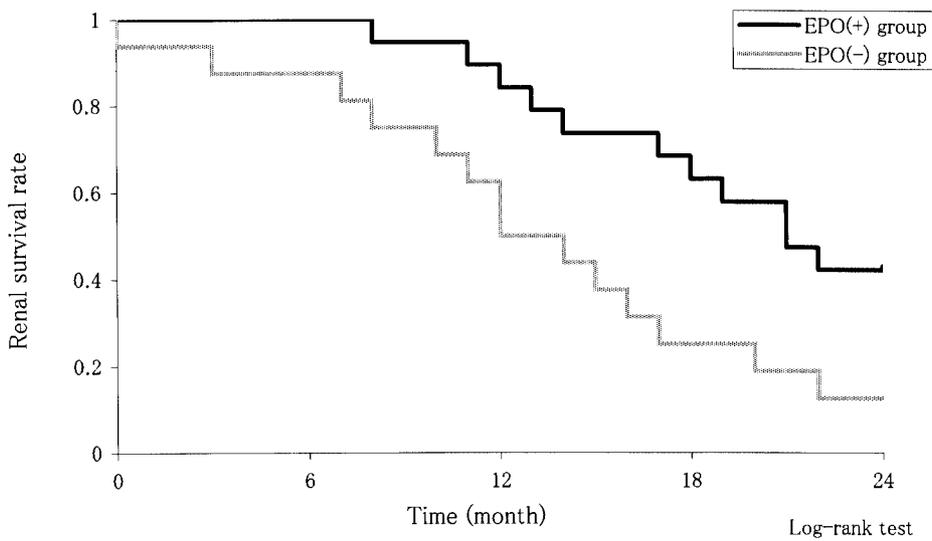


Fig. 4. Renal survival rate during the two-year period from the beginning of evaluation



Fig. 5. Duration of renal survival from the beginning of evaluation

2. Hb 値の推移

両群で Hb 値を 2 カ月ごとに平均し比較した結果、評価開始時、評価開始後 1~2 カ月、21~22 カ月において EPO (-) 群と比較し、EPO (+) 群のほうが有意に低かった (Fig. 2)。その他の期間では有意な差は認められなかった。評価期間中、EPO (+) 群の Hb 値の推移は常に EPO (-) 群を下回った。

3. 腎生存分析

1) 全評価期間における腎生存分析

1 年腎生存率 (EPO (+) 群 90.5 % vs. EPO (-) 群 66.7 %, $p=0.053$) および 2 年腎生存率 (EPO (+) 群 47.6 % vs. EPO (-) 群 28.6 %, $p=0.082$) に有意な差はみられなかった (Fig. 3)。3 年を超えて生存している症例は数例であった。

2) 評価開始から 2 年間ににおける腎生存分析

対象症例のうち、EPO (-) 群において評価開始時点から 2 年の間に Hb < 10.0 g/dL の貧血を呈さなかった患者 5 例を解析対象から除外した。さらに EPO (+) 群において、評価開始から 2 年間ににおける rHuEPO 投与期間が 6 カ月未満であった 2 例についても除外し、腎生存分析を行った (Fig. 4)。その結果、EPO (+) 群の 1 年腎生存率には有意な差は認められなかったが [EPO (+) 群 89.5 % vs. EPO (-) 群 62.5 %, $p=0.050$]、2 年腎生存率は EPO (+) 群が有意 [EPO (+) 群 42.1 % vs. EPO (-) 群 12.5 %, $p=0.012$] に高かった。

4. 全症例の腎生存期間

評価開始時点から透析導入までの期間を両群間で比較したところ、EPO (+) 群の腎生存期間は EPO (-) 群よりも有意 [EPO (+) 群 29.8 ± 4.07 カ月 vs. EPO (-) 群 19.1 ± 3.27 カ月, $p=0.044$] に延長された (Fig. 5)。

考 察

本研究の結果より、CKD ステージ 5 に至ってから 1~2 年間ににおいては、rHuEPO の投与が透析導入を遅延させることが示唆された。この腎保護効果は、CKD ステージ 5 に至る以前においても認められているが⁸⁾、今回のわれわれの研究は CKD ステージ 5 以前における効果判定を目的としなかった。今後は、rHuEPO 長期使用症例でのより詳細な解析が必要である。

全評価期間における腎生存分析では、1 年腎生存率、2 年腎生存率のどちらにおいても有意な差は認められなかった。しかし、ほぼ全期間において EPO (+) 群の腎生存率は、EPO (-) 群よりも高くなる傾向が確認された。また、評価開始から 2 年間ににおける腎生存分析では、EPO (+) 群の 2 年腎生存率が EPO (-) 群を有意に上回った。両群の評価開始からの腎生存期間の比較では、rHuEPO 投与による透析導入の有意な遅延が確認された。Mohanram ら²⁾は、糖尿病性腎症 (顕性腎症) 患者を対象に ARB の有用性を検討した Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENNAL) 試験のサブ解析で、Hb 値を四分位に分け腎予後のエンドポイント (sCr 倍化あるいは ESRD に至る割合) を評価し、Hb 値が低いほど腎予後が不良で、Hb 値が 1 g/dL 低下するとエンドポイント到達リスクが 11 % 上昇すると報告している。また、同様の手法で Levin ら³⁾は、貧血が ESRD の危険因子であると述べている。さらに、Kuriyama ら⁴⁾は CKD 患者を対象とした前向き研究で、貧血非治療群、貧血治療群、非貧血群の腎生存率を比較している。その結果、貧血非治療群の腎生存率は貧血治療群および非貧血群よりも有意に低かった。このことから Kuriyama らは、貧血が腎不全進行の一因であると結

論づけている。本研究の評価開始時の Hb 値は、EPO(+) 群で有意に EPO(-) 群を下回り、評価期間中も低い推移をしたが、EPO(+) 群は有意に高い腎生存率を示した。このことから、rHuEPO が貧血改善作用だけでなく、他の作用機序により腎保護効果を持つことが示唆された。

評価期間における腎生存期間は、EPO(-) 群(19.1±3.27 カ月)と比較して EPO(+) 群(29.8±4.07 カ月)は平均約 11 カ月延長した。Jungers らの行った後ろ向き研究⁹⁾でも、rHuEPO による治療が行われた群で、行われなかった群よりも透析導入が約半年遅延されたことが認められている。

rHuEPO の腎保護効果には、腎性貧血改善を介する効果と介さない効果があるといわれている¹⁰⁾。貧血改善を介する効果としては、尿細管周囲毛細血管網の灌流域への酸素供給増加および酸化ストレス軽減により低酸素状態が改善し、腎保護効果を示すと考えられている^{10,11)}。一方、貧血改善を介さない効果としては、直接的に細胞死を抑制する作用や、血管内皮前駆細胞の誘導を介して血管を保護する作用が注目されている^{10,12,13)}。

本研究では、保存期 CKD 患者の腎性貧血治療における目標 Hb 値の言及はできなかった。2006 年に、欧米から保存期 CKD 患者の腎性貧血治療に関するエビデンスが報告されている。Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta (CREATE) 試験¹⁴⁾では、目標 Hb 値を 13.0~15.0 g/dL とした群と 10.5~11.5 g/dL とした群の 2 群間の比較を実施し、CVD 発症率に差を認めなかったことから、Hb 値が正常化するまでの貧血改善は必要ないことが示唆された。Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency (CHOIR) 試験¹⁵⁾では、目標 Hb 高値群において、死亡、心筋梗塞、心不全による入院などの複合エンドポイント発生率が有意に高く、中間解析で両群に有意差がみられたため試験が途中で終了した。2007 年には、上記 2 試験を含む 9 件のランダム化比較試験をメタ解析した結果が報告され¹⁶⁾、目標 Hb 値が高い群で死亡リスクが有意に上昇することが示された。これらのエビデンスを受け、最新の K/DOQI ガイドライン¹⁷⁾では、目標 Hb 値を 11.0~12.0 g/dL とし、13.0 g/dL は超えるべきではないとされている。

本邦では、2007 年に栗山ら¹⁸⁾が保存期 CKD 患者を対象として腎性貧血に対する rHuEPO 治療における目標 Hb 値を検討している。この研究では、対象患者に同量の rHuEPO を投与しても、目標 Hb 値(≥11 g/dL)を達成した good responder 群と達成しなかった poor responder 群とに

分けられ、good responder 群で腎生存率が有意に良好であったと報告されている。

なお、評価期間中、EPO(+) 群の Hb 値は EPO(-) 群よりも低い値で推移した。この理由として次の 2 点が考えられる。1 つは、EPO(-) 群の Hb 値データの不足である。評価開始時の EPO(-) 群において、Hb 値データが得られた症例は 21 例中 10 例であった。このデータの欠損が両群における Hb 値推移の比較に影響を及ぼした可能性が考えられた。もう 1 つは、EPO(+) 群の rHuEPO 平均投与量が、貧血の改善が期待される用量を下回っていたことである。本邦で保険承認されている rHuEPO 製剤の用法用量は、初期投与量が 6,000 IU/週、維持投与量が 6,000~12,000 IU/2 週であるのに対して、本研究における EPO(+) 群の平均投与量は 2,592±1,144 IU/週であった。本研究で観察した rHuEPO 投与症例では、月に 1~2 度あるいは 2 カ月に 1 度の外来受診に合わせて投与が行われていたことから、投与間隔が長くなり、貧血の改善が期待される用量よりも低い用量で治療が行われていたと考えられる。したがって、投与頻度が少なかったために rHuEPO の投与を十分に受けることができなかった患者がいた可能性がある。投与頻度の低さの原因としては、まず患者の通院負担が考えられた。また、rHuEPO 製剤は高額であるため患者に経済的な負担がかかること、皮下投与時に疼痛を感じやすいことから、頻回の来院の妨げになっていると考えられた。この問題の解決のためには、rHuEPO よりも半減期の長い Darbe-poietin α などの EPO 受容体作動薬¹⁹⁾の保存期慢性腎不全患者への適応拡大が望まれる。

結 論

本研究では、rHuEPO 投与による貧血の改善は認められなかったが、rHuEPO による治療は有意に高い腎生存率および長い腎生存期間を示した。このことから、rHuEPO が腎保護効果を持ち、その効果には本剤のもつ貧血改善作用のほかに、貧血改善作用とは異なる機序が関与している可能性が示唆された。

謝 辞

本研究の一部は、財団法人日本腎臓財団より助成金の交付を受けて実施されました(JKFB08-45)。この場をお借りして深謝いたします。

本研究にあたり、ご校閲を賜りました千葉大学大学院薬学研究院臨床教育学研究室 佐藤信範先生ならびに医薬品情報学研究室 櫻田大也先生、小林江梨子先生に感謝申し上げます。

本研究の共同研究者としてご助力を賜りました千葉大学大学院薬

学研究院医薬品情報学研究室卒業生 柘植美香修士, 大谷内君枝学士に御礼申し上げます。

文 献

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.
2. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-1138.
3. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 370-377.
4. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-185.
5. 椿原美治, 西 慎一, 秋葉 隆, 平方秀樹, 井関邦敏, 窪田 実, 栗山 哲, 小松康宏, 鈴木正司, 中井 滋, 服部元史, 馬場園哲也, 平松 信, 山本裕康, 別所正美, 秋澤忠男, 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. 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. *日透析医学会誌* 2008; 41: 661-716.
6. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 41-50.
7. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, on behalf of the collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
8. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-760.
9. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 307-312.
10. 村津四葉, 南学正臣. 腎性貧血治療の進歩 腎性貧血治療の腎保護効果. *腎と透析* 2007; 62: 752-756.
11. 鶴屋和彦, 平方秀樹. CKD 早期介入の意義と期待効果 治療 CKD 進展リスクファクター対策 貧血. *日本臨床* 2008; 66: 1786-1793.
12. Bahlmann FH, DeGroot K, Duckert T, Niemczyk E, Bahlmann E, Boehm SM, Haller H, Fliser D. Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney Int* 2003; 64: 1648-1652.
13. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, Mengel M, von Wasielewski R, Lindschau C, Kirsch T, de Groot K, Laudeley R, Niemczyk E, Guler F, Menne J, Haller H, Fliser D. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004; 110: 1006-1012.
14. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
15. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
16. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
17. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145.
18. 栗山 哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井 泉, 細谷龍男. 慢性腎臓病(CKD)における腎性貧血管理の現況. *日腎会誌* 2007; 49: 505-510.
19. 河村栄美子. 腎性貧血治療の進歩 EPO 受容体作動薬. *腎と透析* 2007; 62: 776-779.