

第 8 章 小児患者の腎性貧血

1. 小児患者における腎性貧血の診断と基準

1) 貧血の診断基準値として Hb 値を用い、各年齢・性別に応じた基準値は以下のとおりとする。

年齢・(性別)		Hb 値
0.5~5 歳		<11.0 g/dL
5~12 歳		<11.5 g/dL
12~15 歳		<12.0 g/dL
>15 歳	男性	<13.0 g/dL
	女性	<12.0 g/dL

2) 腎性貧血の主因は腎障害に伴うエリスロポエチンの産生低下であり、貧血の主因が CKD 以外に求められないものをいう。

【解 説】

貧血は、小児においても成人と同様に CKD の主要な合併症の一つであり、CKD ステージの進行とともに合併率は高くなる。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTICS) のデータでは CKD ステージ 3 の段階で 73%、ステージ 4 で 87%、ステージ 5 では 93% 以上の合併率であったと報告されており¹⁾、腎性貧血は CKD ステージの早期の段階より出現している。

健常人の生理的な Hb 値は、年齢、性別、人種などにより大きな幅をもつことが知られているが、体格が大きく変化する小児では、成人以上に貧血の診断基準値に関して繊細な評価が要求される。2008 年に発表された日本透析医学会による「慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン」(以下、2008 ガイドライン)²⁵⁾では、その基準値として、1 歳以上の小児の基準値は NHANES III から、そして生まれてから 2 歳までの値は Nathan, Orkin による小児血液の教科書 6 版から採用した。しかしその後、2008 年に、World Health Organization (WHO) より成人・小児の Hb 基準値が報告され²⁾、2012 年に発表された KDIGO ガイドライン²⁶⁾では、この WHO の基準値が採用されている。今回の改訂でもこの WHO 基準値²⁾を採用することとした。

なお、わが国では米国における NHANES のような系統だった大規模な疫学調査がないものの、1 施設からではあるが 66,261 検体より潜在基準値抽出法を用いて、日本人におけるヘモグロビン値の基準範囲が表 9 のように報告されている³⁾。この報告では、2.5 パーセントイル~97.5 パーセントイルを基準値として取り扱っており、本ガイドラインではわが国における基準値として WHO の基準と合わせて表記し、これらの基準値の 2.5 パーセントイル以下の値も貧血の基準値として参考とすることとした。

腎性貧血の主因は腎障害に伴うエリスロポエチンの産生低下であるが、その他にも何らかの因子による赤血球造血の抑制、赤血球寿命の短縮、鉄代謝の障害、透析回路における残血、出血、栄養障害などさまざまな因子の関与が想定されている。詳細は、本ガイドラインの「第 1 章 腎性貧血の診断」を参照していただきたいが、成長・発達がみられる小児期において栄養障害は非常に重要な問題である。鉄欠乏に加えて、ビタミン B₁₂や葉酸、ビタミン C、カルニチンなどは正常な成熟赤血球の形成に大きく影響し、その欠乏は貧血の原因となるため、これらの因子の補充も含めた適切な栄養管理が必須である²⁷⁾。

最後に、腎性貧血の診断では、貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要がある。その詳細については本ガイドラインの「第 1 章 腎性貧血の診断」を参照していただきたい。

表 9 日本人小児における Hb 値の年齢・性別基準値

Hb 男	下限値	中央値	上限値	Hb 女	下限値	中央値	上限値
0~1M	8.7	11.5	13.5	0~1M	8.7	11.5	13.5
1~2M	9.0	11.3	13.5	1~2M	9.0	11.3	13.5
2~3M	9.3	11.3	13.6	2~3M	9.3	11.3	13.6
3~4M	9.5	11.5	13.7	3~4M	9.5	11.5	13.7
4~5M	9.7	11.6	13.9	4~5M	9.7	11.6	13.9
5~6M	9.8	11.8	14.1	5~6M	9.8	11.8	14.1
6~7M	10.0	11.9	14.2	6~7M	10.0	11.9	14.2
7~8M	10.1	12.1	14.2	7~8M	10.1	12.1	14.2
8~9M	10.2	12.1	14.3	8~9M	10.2	12.1	14.3
9~10M	10.3	12.2	14.3	9~10M	10.3	12.2	14.3
10~11M	10.4	12.3	14.3	10~11M	10.4	12.3	14.3
11~12M	10.4	12.3	14.3	11~12M	10.4	12.3	14.3
1Y	10.5	12.4	14.1	1Y	10.7	12.4	14.1
2Y	10.7	12.6	14.2	2Y	10.9	12.7	14.2
3Y	11.0	12.7	14.2	3Y	11.1	12.8	14.2
4Y	11.2	12.9	14.2	4Y	11.2	12.9	14.2
5Y	11.4	13.0	14.3	5Y	11.3	13.0	14.3
6Y	11.5	13.0	14.4	6Y	11.5	13.0	14.4
7Y	11.7	13.1	14.5	7Y	11.6	13.1	14.5
8Y	11.8	13.2	14.6	8Y	11.7	13.2	14.6
9Y	11.9	13.3	14.8	9Y	11.8	13.2	14.7
10Y	12.0	13.4	15.0	10Y	11.8	13.3	14.8
11Y	12.1	13.6	15.4	11Y	11.9	13.4	14.9
12Y	12.2	13.9	15.7	12Y	11.9	13.4	14.9
13Y	12.3	14.1	16.0	13Y	11.9	13.4	14.9
14Y	12.5	14.3	16.2	14Y	11.9	13.4	14.9
15Y	12.6	14.6	16.5	15Y	11.8	13.4	14.9
16Y	12.8	14.8	16.7	16Y	11.8	13.4	14.8
17Y	13.0	15.0	16.8	17Y	11.7	13.3	14.7
18Y	13.2	15.2	17.0	18Y	11.6	13.3	14.6
19Y	13.4	15.3	17.1	19Y	11.6	13.2	14.6
20Y	13.7	15.4	17.2	20Y	11.5	13.2	14.6

検体数 10,127 件

検体数：8,409 件

CQ8：小児患者における腎性貧血治療の維持すべき目標 Hb 値と開始基準は何か？**ステートメント 8**

- 1) 腎性貧血治療の維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL とし、その開始基準は、複数回の検査で Hb 値が 11 g/dL 未満となった時点とする。ただし、腎性貧血治療は、患者個々の状態（通園・通学状況や学習・運動能力など）を考慮して開始されることを提案する。(2D)

【解 説】

2008 ガイドラインでは、「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し、また ESA 療法の目標 Hb 値は、11 g/dL 以上を推奨する」とされている²⁵⁾。

小児患者の ESA 療法における目標 Hb 値の設定については、ESA の効果を検討したランダム化比較試験は存在しない。そのため、小児における臨床観察研究のデータや成人におけるデータをもとに推定せざるを得ないのが現状である。

小児の報告をみると、Hb 値が 11 g/dL 未満の場合には、11 g/dL 以上と比較して、死亡のリスクや透析導入後 1 年以内の入院確率が高くなること⁴⁾、左室肥大の合併が有意に高くなること⁵⁾、患者の QOL が低下することが報告されている⁶⁾。さらに 2013 年に報告された国際小児腹膜透析ネットワーク (International Pediatric Peritoneal

Dialysis Network : IPPN) による解析でも, Hb 値 11 g/dL 未満群の生存率は Hb 値 11 g/dL 以上の群に比し有意に低かったと報告⁷⁾されていることから, 今回の改訂でも 2008 ガイドラインと同様に, 腎性貧血治療の目標 Hb 値は 11 g/dL 以上とするのが妥当ではないかと考えた.

一方, 上限値であるが, 2012 年に発表された KDIGO ガイドラインでは 12 g/dL としている²⁶⁾. 成人例では, Hb 値 12 g/dL 以上では死亡や重篤な心血管系イベントのリスクが高まるとの報告がなされているが, もともと基礎疾患として動脈硬化や心血管合併症の少ない小児例に当てはめることには問題があると思われる. 発達期にある小児では, 成長, 精神運動発達, 通園・通学, 学習・運動能力など, 成人とは異なる指標も考慮して目標 Hb 値を設定する必要がある²⁷⁻²⁹⁾. 実際, Hb 値 11 g/dL 未満, 11 g/dL 以上 12 mg/dL 未満, 12 g/dL 以上の 3 群で比較した場合, 健康状態, 身体機能などの QOL は Hb 値が高いほど良好であったとの報告がある⁶⁾. 現在もなお, 上限目標値設定に関するデータ (効果とリスク) が不足しているのが現状であり, 今回の改訂でも 2008 ガイドラインと同様に, Hb 値 11 g/dL を目標下限として, 患者背景を考慮し個別に決めていくのが妥当かと考えている.

なお, 腎性貧血治療の開始基準に関して, 2008 ガイドラインでは一律に Hb 値 11 g/dL 未満とされているが²⁵⁾, 今回の改訂では, 2012 年の KDIGO ガイドライン²⁶⁾と同様に, Hb 値のみならず患者個々の状態 (通園・通学状況や学習・運動能力など) を勘案して治療を開始するのが臨床上適切であると考えた.

2. 小児患者における鉄補充療法

- 1) ESA 製剤も鉄剤も投与されおらず目標 Hb 値が維持できない症例において, 血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合には, ESA 投与に先行した鉄補充療法を考慮する.
- 2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 血清フェリチン値 100 ng/mL 未満かつ TSAT 20% 未満の場合, 鉄補充療法を考慮する.
- 3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 以下のいずれの条件を満たす場合には鉄補充療法を考慮する.
 - ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合
- 4) 鉄補充療法を行う場合には鉄過剰にならないよう十分に注意する.

【解 説】

小児 CKD 患者は, ステージ早期から鉄欠乏に陥りやすいことが知られており⁸⁾, 腎性貧血治療では鉄の評価と適切な鉄補充療法が重要である. 小児腎性貧血患者における鉄補充療法の基準として, TSAT 20% 以下および血清フェリチン値 100 ng/mL 以下が, 2008 ガイドライン²⁵⁾, 2012 年の KDIGO ガイドライン²⁶⁾, そして 2012 年の KDIGO ガイドラインに対する KDOQI からのコメント⁹⁾で示されている. しかしながら, ESPN/ERA-EDTA レジストリーデータを解析した報告によれば, 小児透析患者の至適血清フェリチン値は 25~50 ng/mL ではないかとされている¹⁰⁾. さらに IPPN レジストリーからの報告でも, 小児 PD 患者では, 血清フェリチン値が 10~25 ng/mL の群で最も Hb 値が高かったとされている⁷⁾. 今回の改訂では, 成人での知見を参考に「血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合には, ESA 投与に先行した鉄補充療法を考慮する」, 「血清フェリチン値 100 ng/mL 以下かつ TSAT 20% 以下の場合には鉄補充療法を考慮する」とした. また, 「ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない症例において, 鉄利用率を低下させる病態を認めず, 血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合には鉄補充療法を考慮する」とした. この提案は, TSAT 20% 未満で血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の症例では, 慢性炎症等の存在が想定されるため, 鉄剤投与開始前に病態を評価し, 補充療法の適否について慎重に判断する必要があることを意味しており, この点についても留意されたい. その詳細については本ガイドラインの「第 4 章 鉄の評価と補充療法」を参照していただきたいが, これらの見解に関しては今後小児でのさらなる検討が必要である.

小児腎性貧血治療における至適血清フェリチン値に関する研究はきわめて限られている. そのため, 血清フェリチン値の上限値に関して一定の見解は得られていないが, 一般的に, 血清フェリチン値の上限値は 500 ng/mL とする意見が多い³⁰⁾. さらに上述の ESPN/ERA-EDTA レジストリーデータを解析した報告¹⁰⁾および IPPN レジスト

リーデータを解析した報告⁷⁾では、血清フェリチン値を200 ng/mL以上にしても貧血改善効果は乏しかったとされている。また、貯蔵鉄が十分あるにもかかわらず鉄を補充した場合には、感染症の発症リスクを増大することが報告されているため、鉄剤を投与する場合には鉄補充療法の必要性に関する注意深い評価が大切である³¹⁾。

最後に、2008ガイドライン²⁵⁾に示されているように、鉄剤は経口投与が原則ではあるが、経口投与が困難な例や吸収障害がみられる例、そしてTSATや血清フェリチン値が目標レベルに達しない場合には静注にて投与する。特にHD患者の場合には、鉄剤静注投与の必要性とその有効性が報告されている。経口投与量は、鉄として2~3 mg/kg 体重/日（最大6 mg/kg 体重/日）を分2~分3投与する。鉄剤を静注する場合には投与直後のショックに対する注意が必要で、ゆっくり静注する。

3. 小児患者におけるESAの投与方法（投与経路や投与量）

- 1) ヒトリコンピナントエリスロポエチン製剤（rHuEPO）の投与経路は原則皮下注とし、投与量は投与初期に1回50~100単位/kg体重を週1回皮下投与する。貧血改善効果が得られた際には、維持量として1回100~200単位/kg体重を2週に1回皮下投与する。
- 2) DAの投与経路は、皮下注もしくは静脈内投与とし、投与量は投与初期に、HD患児に対して1回0.33 μg/kg（最高20 μg）を週1回静脈内に投与し、PD患者および保存期腎不全患者に対しては0.5 μg/kg（最高30 μg）を2週間に1回、皮下または静脈内に投与する。貧血改善効果が得られた際には維持量としてHD患児に対しては週1回5~60 μgを静脈内投与し、PD患児および保存期腎不全患児に対しては5~120 μgを2週間に1回皮下もしくは静脈内に投与する。貧血改善効果が維持される場合には、投与量の2倍量を開始用量として、HD患児で2週に1度、PD患児および保存期腎不全患児では4週に1度と投与間隔を延長できる。ただし最高用量は1回180 μgである。

【解説】

目標Hb値を達成・維持するためのrHuEPO必要量は、成人と小児では異なりNAPARTICSからのデータでは、低年齢児であるほど多量のrHuEPOが必要である¹¹⁾。これは、幼小児でrHuEPOのクリアランスが高いためと考えられている²⁹⁾。また、透析方法によってもrHuEPOの必要量は異なり、PD患児のほうがHD患児に比し投与量は少なくすむ²⁹⁾。rHuEPO治療に際して、その半減期が短いため、頻回の皮下注もしくは静脈内投与が必要となることが問題である。実際にNAPRTCSの報告でもPD患児の55%、HD患児の85%が週に2回以上の投与を受けていると報告されており¹²⁾、目標Hb値の達成・維持のためには現行のrHuEPO投与量・投与回数についてさらなる検討が必要である。

一方、欧米にて小児領域でのDAの治療成績（用量、投与回数、副作用など）が検討され、その有効性と安全性が報告されている^{13,14)}。特にDAの半減期はrHuEPOに比較して3~4倍長いことから投与回数の減少が得られたとされており^{13,14)}、痛みやコンプライアンス、家族の負担軽減などへの配慮が必要な小児において、わが国における適応拡大が待望されていた²⁵⁾。最近、本邦での小児PD患者¹⁵⁾および小児保存期腎不全患者、PD患者、HD患者¹⁶⁾に対するDAの効果と安全性が検討され、PD患者では88%が目標Hb値に達し、60%の症例で投与間隔を4週間に延長することが可能であったこと¹⁵⁾、保存期腎不全患者、PD患者、HD患者では全例目標Hb値を達成し、64.5%の症例で観察期間最終まで目標Hb値が維持可能であり、37.9%の症例で投与期間を4週間に1度に延長できたことが報告された¹⁶⁾。これらの結果を踏まえ、2013年9月にわが国でも小児に対するDA治療の適応が取得された。NAPRTCSのデータでは2004年以降、DAの使用症例がPD患者で21%、HD患者で19%増加したと報告されている¹²⁾。

最後に、持続型ESA製剤として開発されたCERAの治療成績は、小児領域においてもその用量、投与回数、副作用などが検討され報告されつつある^{17,18)}。投与回数の減少は成人領域と同様に医療スタッフの負担軽減や医療安全面の向上ばかりでなく、コンプライアンスの向上や家族への負担軽減など小児領域においてもその恩恵は大きいものと思われる。わが国では2011年に第Ⅲ相試験の結果が報告され¹⁹⁾、成人での透析施行中の腎性貧血に対してCERAの使用が2011年7月に承認されたが、本邦小児例での検討はなされていない。今後、わが国においても小

児への適応拡大にむけた取り組みが必要と考える。

4. 小児患者における ESA 低反応性について

- 1) ESA 低反応性の多くは絶対的あるいは機能的鉄欠乏状態による。鉄欠乏状態がみられない場合には、その原因を検索する必要があり、小児では慢性炎症、栄養障害、不適切な透析、副甲状腺機能亢進症、さらにノンアドヒアランスに留意する。

【解説】

ESA 低反応性は、小児患者においても認められ、NAPRTCS からのデータによれば、CKD ステージ 4 の患児において ESA 治療下で 20% 以上の症例が持続的に貧血であったとされている¹⁾。小児での検討では、慢性炎症や栄養障害、不適切な透析が ESA 低反応性に関与すると報告されている²⁰⁾。さらに IPPN レジストリーデータの解析によれば、目標 Hb 値に達成・維持できない危険因子として、血清フェリチン高値、慢性炎症、PTH 高値、低アルブミン血症、生体適合性の悪い PD 液使用、溢水状態、残存腎機能低下、透析量不足が報告された⁷⁾。このように適正な透析が ESA 反応性を維持するために重要であることが示されていると同時に、小児ではノンアドヒアランスにも留意する必要がある²⁷⁾。

なお、ESA 低反応性の詳細については、本ガイドラインの「第 5 章 ESA 低反応性」を参照していただきたい。

5. 小児患者における赤血球輸血

- 1) 成人の項に準ずる。

6. 小児患者における ESA の副作用と随伴症状

- 1) ESA の副作用としては、高血圧、血栓塞栓症、赤芽球癆 (pure red cell aplasia : PRCA) などがあり、小児においてもこれらの副作用の出現には注意すべきである。

【解説】

ESA 投与による高血圧の発症は小児透析患者においても約 30% と非常に高率であり、高用量の ESA 投与を受けていた患者で多い傾向にあったと報告されている²¹⁾。特に急速な Hb 値の上昇は高血圧を惹起することが小児例でも報告されているため²¹⁾、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必要があり、高血圧患者ではより慎重な投与と観察が望まれる。

また、少数例ではあるが抗 EPO 抗体により PRCA を発症した症例がある²²⁾。ESA 投与の中止およびステロイドなどの免疫抑制薬投与により改善したとの報告^{23,24)}はあるものの、投与開始時には患者・家族にこうした副作用があること、しかし、まれな副作用であり治療の利益が大きく危険を上回るであろうことを十分説明することが求められる。

最近報告された IPPN からのデータによれば⁷⁾、Hb 値とは独立して週 6,000 単位/m²以上の高用量 ESA 投与例では有意に死亡リスクが高かったと示されているため、ESA に対する反応性が低下し ESA を繰り返し増量する場合には、注意深い患者の状態観察が必要である。

なお、ESA の副作用と随伴症状の詳細については、本ガイドラインの「第 6 章 ESA の副作用と随伴症状」を参照していただきたい。

文献

- 1) Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1699-1706.
 - 2) World Health Organization. Worldwide Prevalence of anemia 1993-2005: WHO Global Database on anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds). 2008.
 - 3) 田中敏章, 山下敦, 市原清志. 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日児誌* 2008; 112: 1117-32.
 - 4) Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055-62.
 - 5) Mitsniefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149: 671-5.
 - 6) Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, et al. for the Council on Pediatric Nephrology and Urology of New York/New Jersey and the Kidney and Urology Foundation of Anemia: Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1017-23.
 - 7) Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, et al. for the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) registry: Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 665-76.
 - 8) Baracco R, Saadeh S, Valentini R, Kapur G, Jain A, Mattoo TK. Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2077-80.
 - 9) Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 849-59.
 - 10) van Stralen KJ, Krischock L, Schaefer F, et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3950-7.
 - 11) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Registry Report: <http://web.emmes.com/study/ped/annulrept/annlrept.html>: 2004.
 - 12) North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: (NAPRTCS)2011 Annual Dialysis Report (available <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annulrept2011.pdf>)
 - 13) Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1144-52.
 - 14) De Palo T, Giordano M, Palumbo F, et al. Clinical experience with darbepoetin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 337-40.
 - 15) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013; 27: 582-8.
 - 16) Hattori M, Uemura O, Hataya H, et al. The KRN321 Pediatric Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 634-41.
 - 17) Cano F, Alarcon C, Azocar M, et al. Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1303-10.
 - 18) Wedekin M, Ehrich JH, Pape L. Effective treatment of anemia in pediatric kidney transplant recipients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 329-33.
 - 19) 渡邊有三, 伊丹儀友, 橋本史生, 他. 血液透析中の腎性貧血患者を対象とした C.E.R.A.(Continuous Erythropoietin Receptor Activator) 静脈内投与による貧血改善効果の検討—第Ⅲ相臨床試験—. *薬理と治療* 2011; 39: S21-S30.
 - 20) Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 571-9.
 - 21) Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 143-7.
 - 22) Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Eng J Med* 2004; 351: 1403-8.
 - 23) Verheist D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1768-71.
 - 24) Andrade J, Taylor PA, Love JM, Levin A. Successful reintroduction of a different erythropoietin-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2548-51.
- 【参考資料】
- 25) 日本透析医学会. 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.

- 26) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 279-335.
- 27) Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1493-505.
- 28) Atkinson MA, Furth S. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 635-41.
- 29) Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209-19.
- 30) Bamgbola O. Resistance to erythropoietin-stimulating agents: etiology, evaluation, and therapeutic considerations. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 195-205.
- 31) Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329-35.