

Clinical Question 2015年8月3日

J Hospitalist Network

慢性腎臓病(CKD)における 貧血の初期評価

洛和会音羽病院 総合診療科

シニアレジデント2年

加賀屋 沙永子

監修

同 総合診療科・感染症科

神谷 亨

分野:腎臓

テーマ:検査・治療

【症例】 65歳 女性

【現病歴】 高血圧、糖尿病にて近医かかりつけの方。

2、3ヶ月前より、外出で少し遠出をすると、以前より疲れを感じるようになった。このため、当科外来を受診した。

【常用薬】

アムロジピン(5)1錠 朝後、 イルベサルタン(50)1錠 朝後
グリメピリド(0.5)2錠 分2朝夕後、 アログリプチン(6.25)1錠 朝後

【既往歴】 高血圧、2型糖尿病、慢性腎臓病(詳細不明)

【ROS】 (－): 発熱、悪寒、体重増加、咳、痰、胸痛、起坐呼吸、
発作性夜間呼吸困難、労作時息切れ、腹痛、下痢
黒色便、浮腫、立ちくらみ

(＋): 易疲労感

【喫煙】 なし

【アルコール】 なし

身体所見

BP:138/78 mmHg , HR:65 /min(整), RR:12 /min
BT:36.5°C, O₂Sat 97% (室内気)

意識清明

結膜:蒼白あり、黄染なし

頸部リンパ節 触知せず

JVD なし

呼吸音:清

心音:整、心雑音なし

腹部:平坦、軟、圧痛なし

下肢:浮腫なし

検査所見

WBC 6,500 / μ l Hb 8.6 g/dl Ht 26 % MCV 88 fl

PLT 22.3万/ μ l

BUN 33 mg/dl Cre 1.7 mg/dl e-GFR 24 ml/min/1.73 m²

HbA1c 7.2%

胸部XP:特記すべき所見なし

心エコー:特記すべき所見なし

Clinical question

慢性腎臓病（CKD）をもつ患者に
貧血をみつけたら
どのように初期評価を行ったら
よいのだろうか・・・？



この患者さんにおけるCKDのステージを確認しよう

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常		微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満		30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常		軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満		0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90		
	G2	正常または 軽度低下	60~89		
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59		
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44		
	G4	高度低下	15~29		
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15		

G4

e-GFR **24** mL/
分/1.73 m²

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

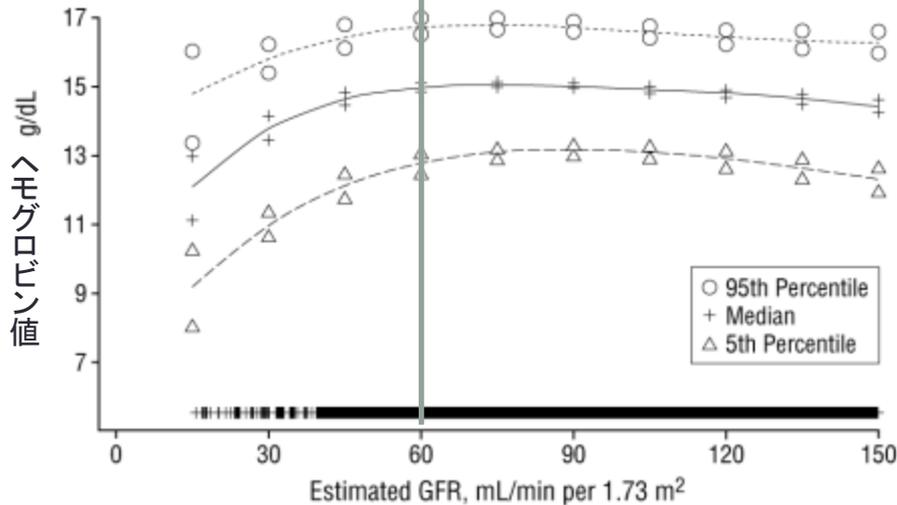
貧血の定義

年齢、性別	Hb (g/dl)
小児(15歳以下)	
6ヶ月～5歳	11.0 未満
5～12歳	11.5 未満
12～15歳	12.0 未満
成人(16歳以上)	
妊娠している女性	11.0 未満
女性(非妊娠)	12.0 未満
男性	13.0 未満

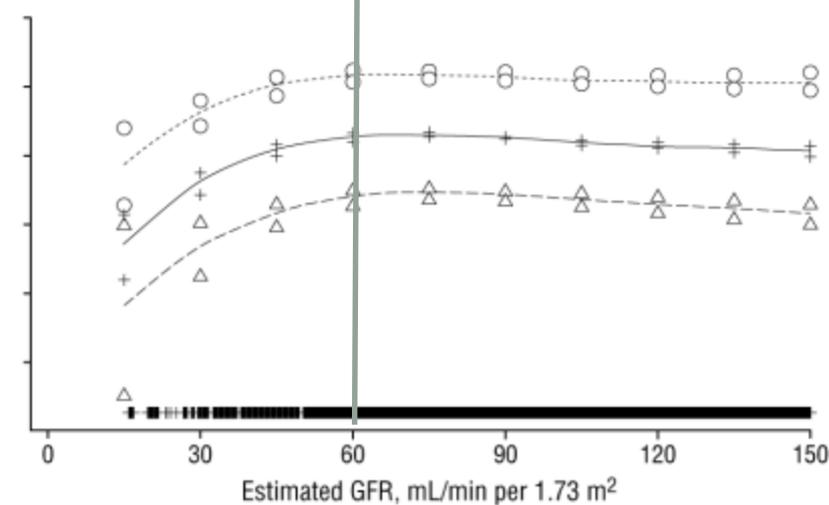
CKDではGFRがいくつになるとHbが低下し始める？

GFRが**60** ml/min/1.73 m²**未満**になると(CKD G3a~G5)腎性貧血を生じる頻度が有意に増加する。

男性



女性



1988年~1994年にかけて米国で実施された、腎機能と貧血の相関を調べたstudy。20歳以上の成人15,419人を対象とした。各GFR値におけるHb値の中央値、95パーセンタイル、5パーセンタイル、95%信頼区間を男女別にプロットしたグラフを示す。GFR<60でHbが低下し始める。

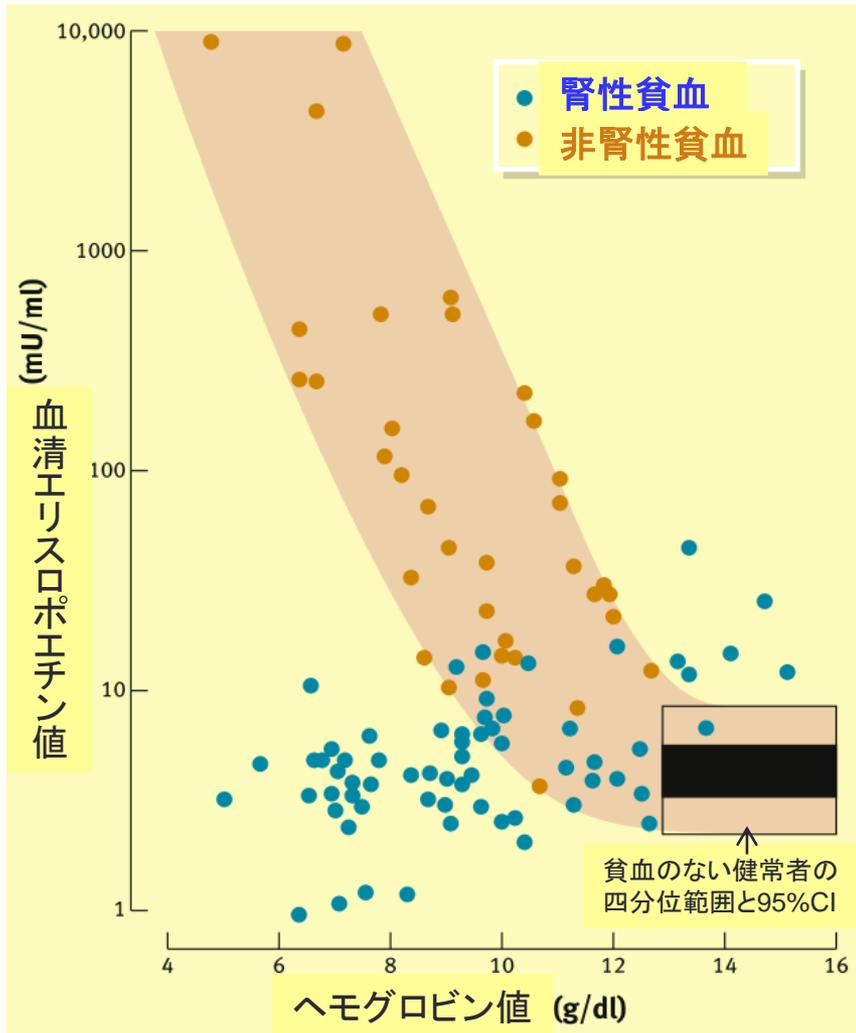
GFR < 60 ml/min/1.73 m²であるCKDのG3a～G5では定期的に貧血の有無と程度をチェックすることが推奨されている。

CKDのステージ別 貧血評価の推奨頻度

CKDステージ	貧血なし	貧血あり (エリスロポエチン製剤未使用)
G3a	少なくとも年1回	少なくとも3ヶ月毎
G3b		
G4	少なくとも年2回	
G5 透析未		
G5 腹膜透析中	少なくとも3ヶ月毎	少なくとも毎月
G5 血液透析中		

CKDで貧血はなぜ生じるの？

EPO(エリスロポエチン)の産生が低下するから??



- ・ 腎性貧血は多因子により生じている。
- ・ 腎からのEPOの相対的産生低下は腎性貧血の原因のひとつに過ぎない。
- ・ 左図のように、非腎性貧血ではHbが低下するにつれてEPO値は増加する。
- ・ 一方、腎性貧血ではHbが低下してもそれに応じてEPO値は増加せず、正常～やや低値にとどまる。その値は貧血のない健常者のEPO値に近い値を取りうる。
- ・ 従って、EPOとは別の要因も腎性貧血の成立に深く関わっていることになる。

Anemia and chronic renal failure, Medicine (2015)
Article in Press

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.05.008>

CKDで貧血が生じる複数の機序

- ① 腎からのEPOの相対的産生低下
- ② 赤血球寿命の短縮
尿毒症性物質による
- ③ 骨髄における赤血球造血の抑制
尿毒症性物質や炎症性サイトカインによる
- ④ ヘプシジン (hepcidin) の増加による鉄代謝障害
ヘプシジンは25のアミノ酸からなるペプチドであり、鉄代謝を調節している。ヘプシジンは、尿毒症を含む様々な炎症が刺激となって肝臓から産生され、腸管からの鉄の吸収を抑制し、マクロファージからの鉄の遊離を抑制する。
- ⑤ 栄養障害
亜鉛、銅などの微量元素、ビタミンB₁₂、葉酸などの欠乏

CKDで貧血があった場合に行う一般的な検査

- 血算 (WBCとその分画、Hb、RBC、MCV、PLT)
- 網赤血球数
- フェリチン
- 血清鉄
- 総鉄結合能 (TIBC)
- トランスフェリン飽和度 : Transferrin Saturation (TSAT)
$$= \text{血清鉄} / \text{TIBC} \times 100 (\%)$$
- ビタミンB₁₂、葉酸
- 便潜血反応 など

血中エリスロポエチン(EPO)濃度は測定しなければいけないの？

A: EPO濃度の測定は腎性貧血の診断に必須ではありません¹⁾。

2012年のKDIGOガイドライン²⁾には、「CKD患者の貧血において、EPO濃度はEPO欠乏による貧血とその他の原因による貧血を鑑別するために、ほとんどの場合ルーチンに用いられるものではない。一般的にEPO濃度の測定は推奨されない。」と記載されています。

1) 日本腎臓病学会 CKD診療ガイド 2012

2) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012

※ CKDにおけるEPO濃度についてはスライド10/19を参照してください。

CKD患者の貧血における鑑別診断

CKD患者の貧血は腎性貧血である可能性をまず考えますが、貧血を生じる他の原因疾患も見逃さないようにしましょう。

小球性貧血 (MCV < 80)	正球性 貧血 (MCV 80 ~ 100)	大球性貧血 (MCV ≥ 101)
鉄欠乏性貧血	急性出血	アルコール依存症
サラセミア	鉄欠乏性貧血 (早期)	葉酸欠乏
二次性貧血 (感染、炎症、悪性腫瘍)	二次性貧血 (感染、炎症、悪性腫瘍)	ビタミンB12欠乏
鉄芽球性貧血 (アルコール、薬剤、鉛)	骨髄抑制 (骨髄浸潤、赤芽球癆、再生不良性貧血)	骨髄異形成症候群
銅欠乏	慢性腎臓病 (CKD)	急性骨髄性白血病
亜鉛欠乏	甲状腺機能低下症	網状赤血球増加 (溶血性貧血、急性出血後)
	下垂体機能低下症	薬剤性 (化学療法、zidovudine)
		肝障害
		甲状腺機能低下症

この患者の貧血に関する検査結果は以下の通りでした。

WBC 6,500 / μ l RBC 284 x 10⁴/ μ l Hb 8.6 g/dl Ht 26 % MCV 88 fl

PLT 22.3万/ μ l 網赤血球 0.5 % (絶対値 14,200/ μ l、網赤血球指数 0.2)

T-bil 0.9 mg/dl、LDH 210 U/l

フェリチン 83 ng/ml

血清鉄 45 μ g/dl

TIBC 250 μ g/dl

TSAT 18 %

ビタミンB₁₂:正常、葉酸:正常

便鮮血反応(一) × 2回

検査結果の解釈:

- ・ 正球性貧血
- ・ WBC数、PLT数は正常範囲内
- ・ 骨髄での造血反応の低下あり
- ・ ビタミンB₁₂欠乏なし
- ・ 葉酸欠乏なし
- ・ 溶血はなさそう

CKDステージG4であり、正球性貧血、骨髄での造血反応の低下があることから腎性貧血はあると考えられる。

Q:鉄欠乏の要素もあると考えてよいか?

CKDにおける鉄欠乏性貧血はどのように診断するか？

鉄欠乏性貧血の基準は、CKD患者と腎機能が正常な患者とでは異なっている。

< 鉄欠乏性貧血の判定基準 >

	CKD	腎機能正常
TSAT	$\leq 20\%$ (日本腎臓学会、日本透析医学会)	$\leq 15\%$
	$\leq 30\%$ (KDIGO)	
フェリチン	$\leq 100\text{ ng/ml}$ (日本腎臓学会、日本透析医学会)	$\leq 15\sim 20\text{ ng/ml}$
	$\leq 500\text{ ng/ml}$ (KDIGO)	

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

この患者では、TSATが 18 %、フェリチンが 83 ng/mlであり、腎性貧血に加えて鉄欠乏性貧血の要素があると考えられた。

鉄欠乏性貧血の原因検索のために内視鏡検査を行ったところ、胃の噴門直下に径20mm大、易出血性の有茎性ポリープを認めた。EMRを施行。病理診断は過形成性ポリープであった。鉄欠乏性貧血に対して鉄剤の補充を開始した。



腎性貧血の治療

- 腎性貧血の治療法については、国内外のガイドラインで様々な推奨があるが、日本腎臓学会のCKDガイドライン2012における推奨を以下に記す。
- Hb < 10 g/dl で 赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) を開始する。
- Hbの目標値は10～12 g/dl、上限目標は12 g/dlとする。
(Hb > 13 g/dl では心血管イベントが増加する可能性が示唆されている¹⁾。)
- フェリチン ≤ 100 ng/ml、TSAT ≤ 20%で鉄剤投与を考慮する。

この患者では Hb 8.6 g/dl (< 10 g/dl) であり、
腎臓内科にコンサルトの後、ESA (darbepoetin alfa) の投与を開始した。

腎性貧血の治療開始基準と目標値

ガイドラインの種類	発表年	ESA開始 Hb値 (g/dl)	鉄剤投与の開始		目標Hb値 (g/dl)	上限Hb値 (g/dl)
			フェリチン (ng/ml)	TSAT (%)		
日本透析医学会	2008	<10(HD) <11(ND, PD)	≤100	≤20	10~11(HD) 11~13(ND, PD)	<12(HD) <13(ND,PD)
日本腎臓学会	2012	<10	≤100 ※250以上 を避ける	≤20	10~12	<12
KDIGO	2012	<10(ND) 9~10 (HD, PD)	≤500	≤30	<11.5	<13

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes, ND: 非透析患者, HD: 血液透析患者, PD: 腹膜透析患者
 ESA: erythropoiesis stimulating agent, TSAT: Transferrin Saturation

Take home message

- CKD患者の貧血では、腎性貧血だけでなく他の貧血の原因も鑑別に入れて初期評価を行う。
- CKD患者の貧血において、血中EPO濃度を測定する意義は乏しい。
- 鉄欠乏性貧血が合併しているとESAの効果が十分に得られないため、鉄欠乏の有無を必ず評価する。