

高齢者の原因不明な貧血 へのアプローチ

施設名：筑波大学附属病院 総合診療グループ

作成者：後期研修医 2年 坂倉 明恵

監修：指導医 五十野 桃子, 五十野 博基



筑波大学
University of Tsukuba



GP team
TSUKUBA

分野：血液

テーマ：診断検査

目次

■ 症例

■ Clinical Question

- 腎性貧血の診断に EPO濃度測定 の意義はあるか？
- 腎性貧血への ESA製剤治療のHb目標値 は？
- 高齢者の貧血の 原因 は？
- 高齢者の 原因不明な貧血 への対応は？

症例 84歳 女性

現病歴：

ADL 屋内杖歩行レベル，高血圧症，骨粗鬆症，腰椎圧迫骨折の既往があり訪問診療を継続中．

X年5月 倦怠感や立ちくらみの自覚はないが，Hb 9.8g/dl台の貧血を指摘され，EPO（エリスロポエチン）の相対的低下から腎性貧血としてESA（erythropoiesis stimulating agent；赤血球造血刺激因子製剤）の投与が開始されていた．また，鉄欠乏性貧血の併発が疑われ，ESA開始と同時に鉄剤投与が開始されていた．

症例 84歳 女性

内服薬（1日量）：

ニフェジピン (20mg), オルメサルタン (10mg)

ランソプラゾール (20mg), アルファカルシドール (0.25mg)

L-アスパラギン酸Ca (20mg), フマル酸第一鉄 (100mg)

既往歴： 高血圧症, 骨粗鬆症, 腰椎圧迫骨折（L4）,
腰部脊柱管狭窄症

喫煙・飲酒：なし

ROS (-)：倦怠感, 立ちくらみ, 体重減少, 盗汗, 腹痛, 黒色便
発熱, 悪寒, 喀痰増加, 胸痛, 呼吸困難感, 下腿浮腫

症例 検査所見

白：基準値内
青：基準値未満

WBC 7200 / μ l, (Neut 71 %, Bas 0.4 %, Eos 1.4 %, Ly 20.6 %, Mon 0 %)

RBC 352万/ μ l, Hb 9.8 g/dl, Ht 30.2 %, MCV 85.8 fl,

Plt 31.9 万/ μ l,

網赤血球数 6% (絶対値 170万 / μ l, 網赤血球指数 3.02)

TP 6.2 g/dl, Alb 3.6 g/dl

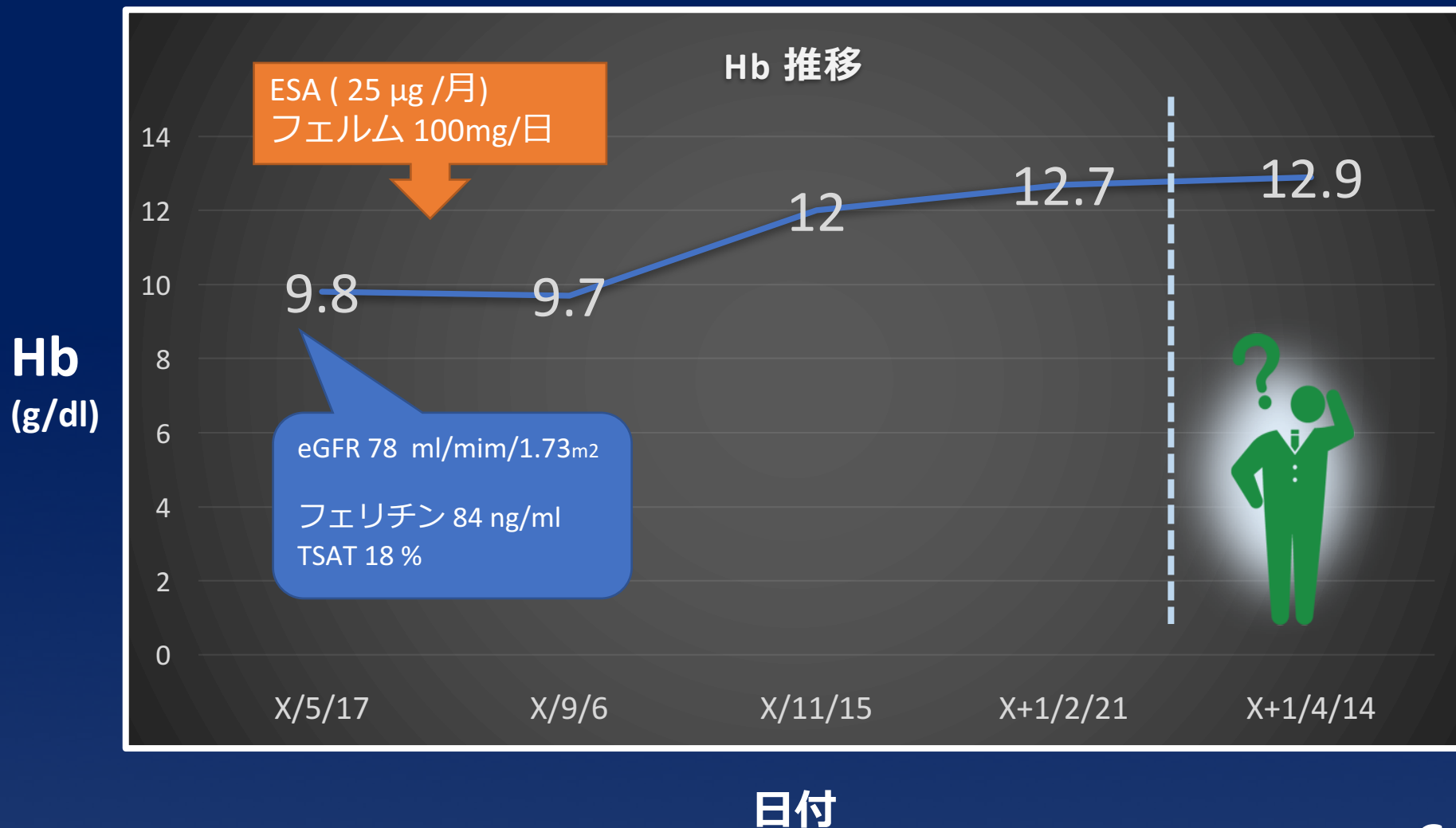
BUN 14.2 mg/dl, Cre 0.54 mg/dl, e-GFR 78.0 ml/min/1.73^{m2}

T-Bil 0.8 mg/dl, LDH 224 U/l, フェリチン 84 ng/ml,

血清鉄 49 μ l/dl, TIBC 273 μ g/dl, TSAT 18 %,

Vit B12 273 pg/ml, 葉酸 5.0 ng/ml, 血中EPO値 8.3 mIU/ml

症例 治療経過



Clinical Question

- この症例は本当に腎性貧血なのか？
- 腎性貧血の診断にEPO測定は有用か？
- 仮に腎性貧血として、ESAはいつまで続けたらいいのか？



腎性貧血の定義

腎疾患の進行によって内因性エリスロポエチン (EPO) の産生が低下し、栄養障害、鉄代謝異常、赤血球造血抑制、赤血球寿命の短縮などの多因子により貧血を呈した状態。

Arch Intern Med 2002;162: 1401-1408.

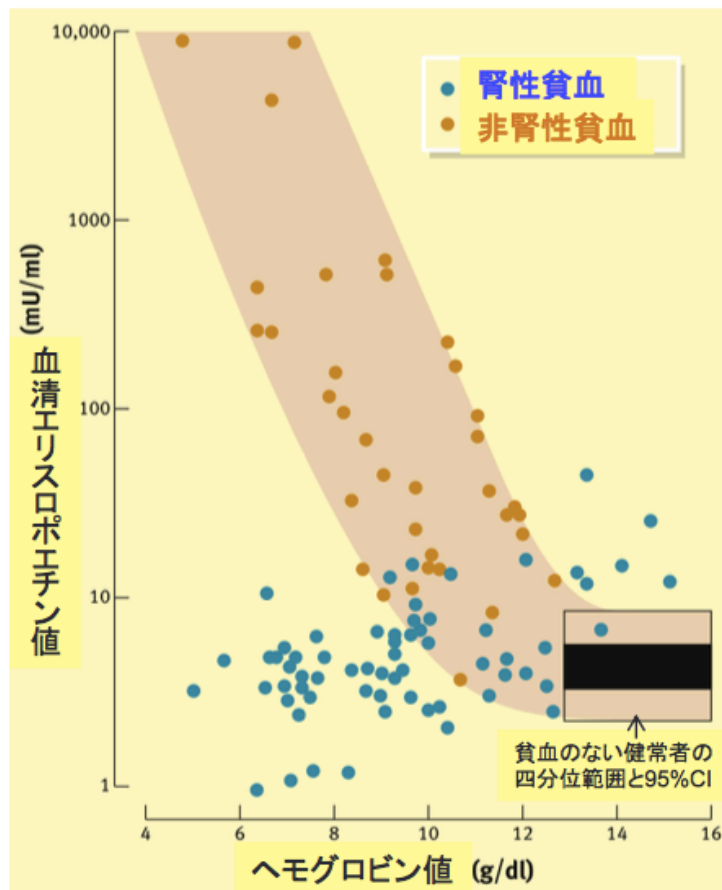
J Am Soc Nephrol 2005;16: 1803-1810.

一般的にGFRが **60 ml/min/1.73 m²未満** (CKD G3a～G5) になると、腎性貧血を生じる頻度が有意に増加する。

腎性貧血の定義

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>

10/19

腎性貧血の定義

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			

一般的にGFRが **60** mL/min/1.73 m²未満 (CKD G3a~G5) になると、
腎性貧血を生じる頻度が有意に増加

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)

目次

■ 症例

■ Clinical Question

- 腎性貧血の診断に EPO濃度測定 の意義はあるか？
- 腎性貧血への ESA製剤治療のHb目標値 は？
- 高齢者の貧血の 原因 は？
- 高齢者の 原因不明な貧血 への対応は？

EPO濃度測定に意義はあるのか？

- CKDの有無とEPOレベルは必ずしも相関しない.

Nephrol Dial Transplant. 2007;22(10):2900.

- 他の原因との鑑別に, EPO濃度の測定は一般的に推奨されない.

Kidney International Supplements (2013) 3, 4; doi:10.1038/kisup.2012.76
「慢性腎臓病の評価と管理のための2012 KDIGOガイドライン」

EPO濃度測定の診断的意義は乏しい！

目次

■ 症例

■ Clinical Question

- 腎性貧血の診断に EPO濃度測定 の意義はあるか？
- 腎性貧血への ESA製剤治療のHb目標値 は？
- 高齢者の貧血の 原因 は？
- 高齢者の 原因不明な貧血 への対応は？

腎性貧血へのESA製剤治療の目標値？

透析をしていないCKD患者に対し、

Hb **13.5** g/dl 以上を目標にESAを投与すると、

Hb **11.3** g/dl 以上を目標とするよりも、

リスク (死亡, 心筋梗塞, うっ血性心不全による入院, 脳卒中) **が高く,**
QOLの改善に差はなかった.

N Engl J Med. 2006 Nov 16 ; 355 (20) ; 2085-98

Hb **13** g/dl 以上を目標にESAを投与しても、死亡、心血管イベント及び死亡、腎イベントは減少せず、かえって**脳卒中リスクが増加**した。

N Engl J Med. 2009 Nov 19 ; 361 (21) ; 2019-32

腎性貧血へのESA製剤治療の目標値？

PICO	スイス多施設, observational inception cohort study
P	ESA投与をしたことがない Hb 12 g/dl未満の CKD (G 3-5) の患者 (年齢中央値 71.4 歳) 6348人
I	①ただちにESA開始
C	②Hb 11 g/dl未満でESA開始 ③Hb 10 g/dl未満でESA開始 ④ESA開始しない
O	3年後 調整生存率と心血管イベント改善

- ・ 9-11 g/dlで治療開始群では3年生存率改善,
11.5 g/dlを超える群では生存率が低下した.
- ・ ESA投与群とESA非投与群を比較して心血管イベントの改善は
示されなかった.

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

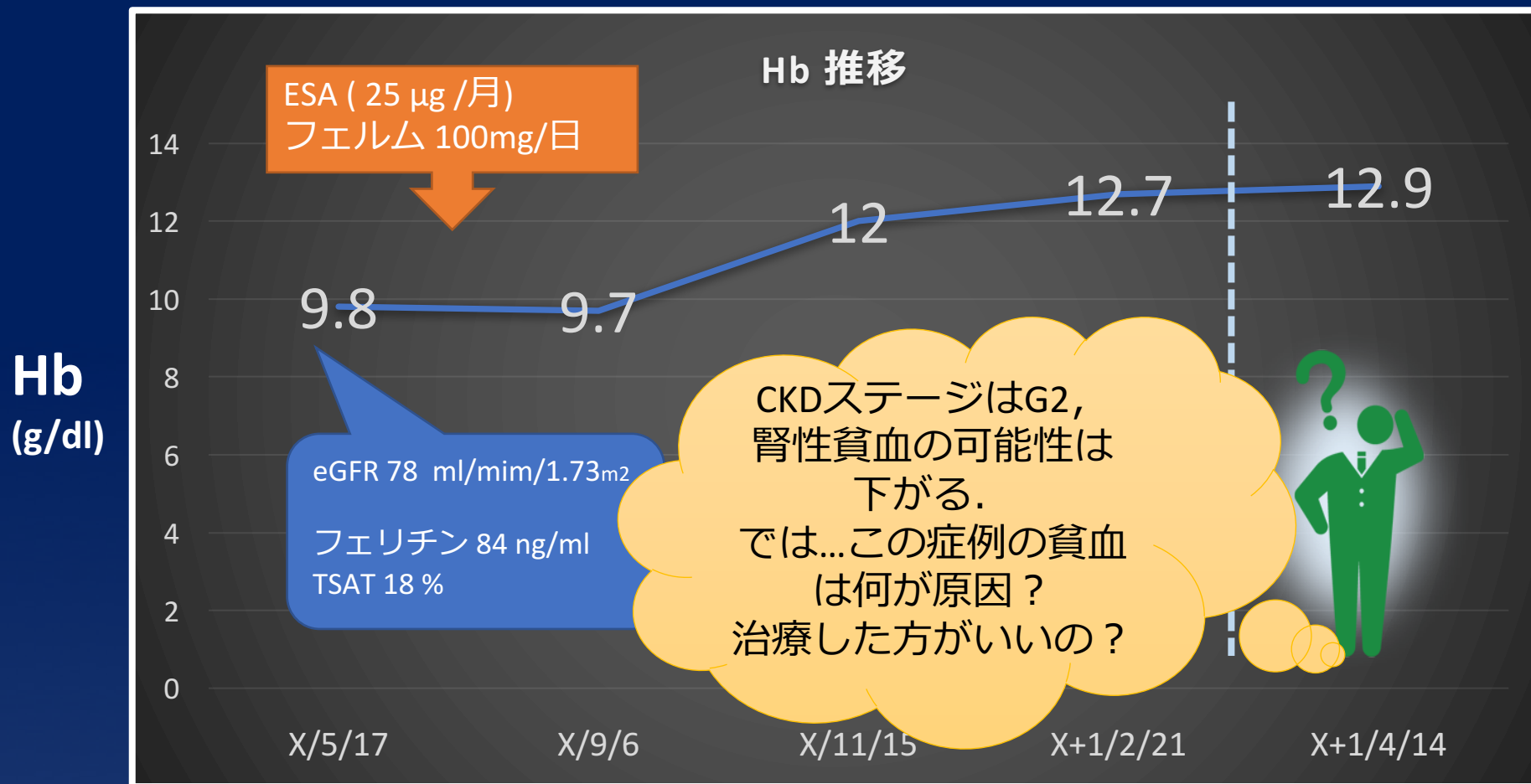
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes, ND: 非透析患者, HD: 血液透析患者, PD: 腹膜透析患者
 ESA: erythropoiesis stimulating agent, TSAT: Transferrin Saturation

ESA製剤治療の目標値は？

ここまでをまとめると・・・

ガイドラインや文献でバラツキはあるが、
Hb **9-10** g/dl台で治療開始、目標値は**11** g/dl台、
12 g/dl以上で治療終了が妥当.

症例 治療経過



日付

Clinical Question

- この症例の貧血の原因は何か？
- 原因不明の貧血へはどうアプローチしたらいいか？



目次

■ 症例

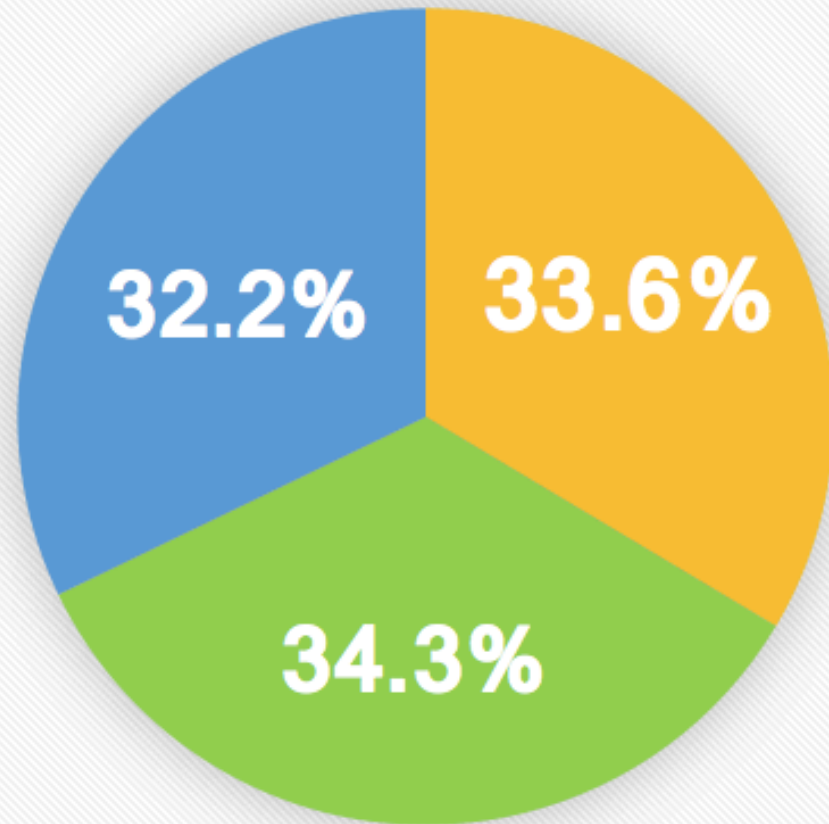
■ Clinical Question

- 腎性貧血の診断に EPO濃度測定 の意義はあるか？
- 腎性貧血への ESA製剤治療のHb目標値 は？
- 高齢者の貧血の 原因 は？
- 高齢者の 原因不明な貧血 への対応は？

高齢者の貧血の原因は？

- 男性 Hb < **13** g/dL , 女性 Hb < **12** g/dLと定義され,
高齢者の **10-20** %で貧血がある
- 高齢者における貧血の原因は
鉄, 葉酸, Vitamin B12の栄養欠乏によるものが **1/3**,
慢性疾患によるものが **1/3**, 原因不明が **1/3**を占める

高齢者※1の貧血※2の内訳



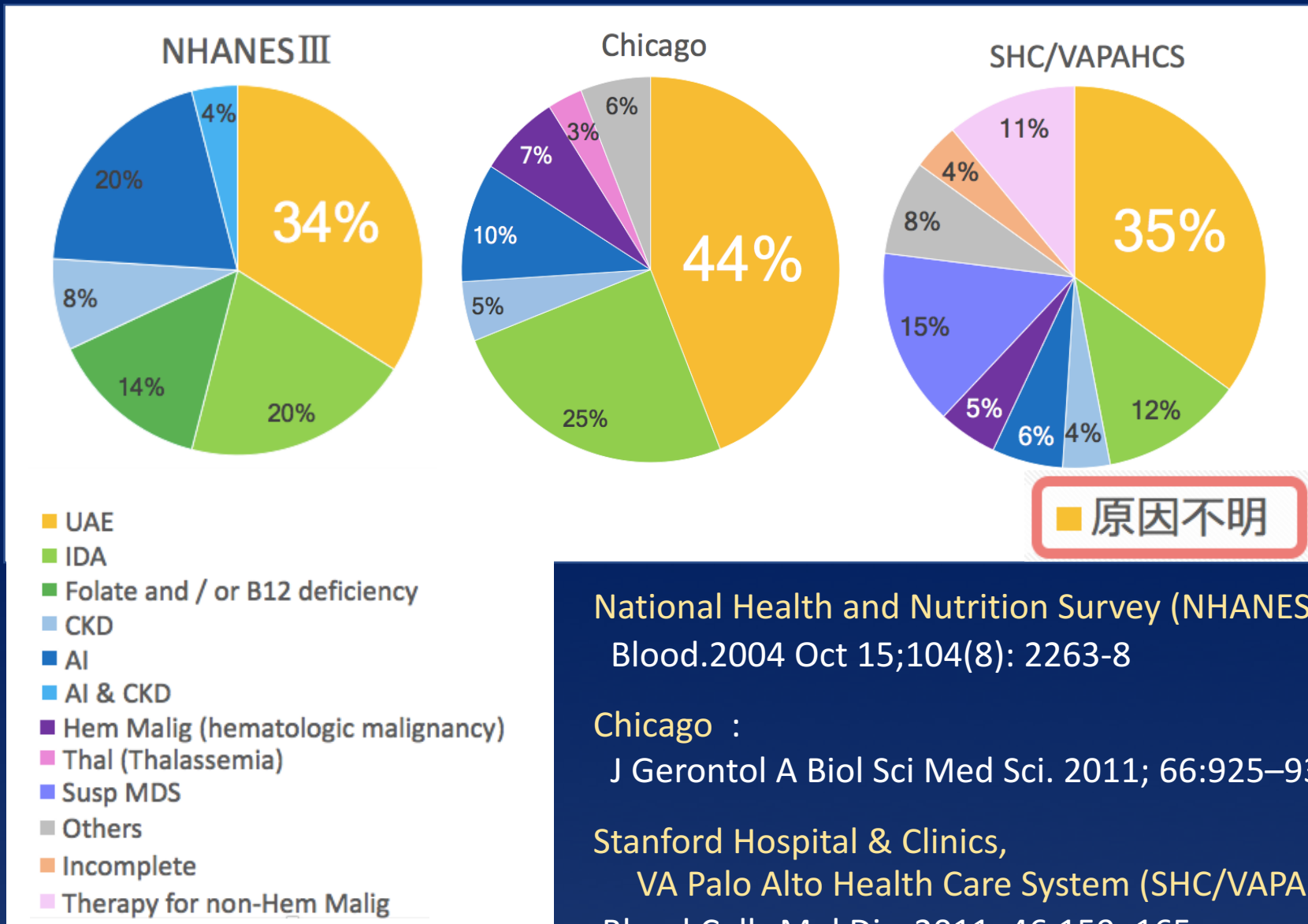
■ 原因不明

■ 栄養欠乏

■ 慢性疾患

※1 米国国家健康栄養調査 (NHANESⅢ) より 入院・入所していない65歳以上の高齢者を対象に分析
※2 貧血の定義 WHO基準 女性 12g/dl以下, 男性 13g/dl以下

高齢者の貧血の内訳 ～ Study 毎の比較 ～



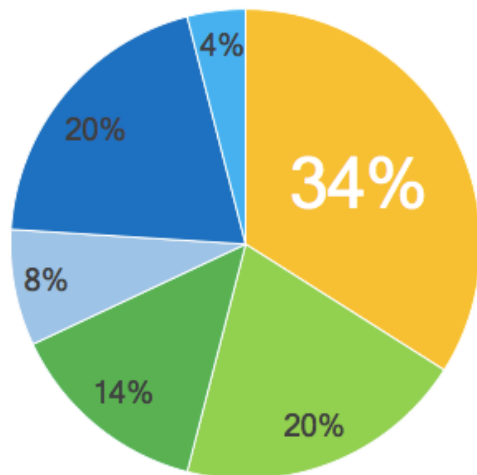
National Health and Nutrition Survey (NHANES) III :
Blood.2004 Oct 15;104(8): 2263-8

Chicago :
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011; 66:925–932.

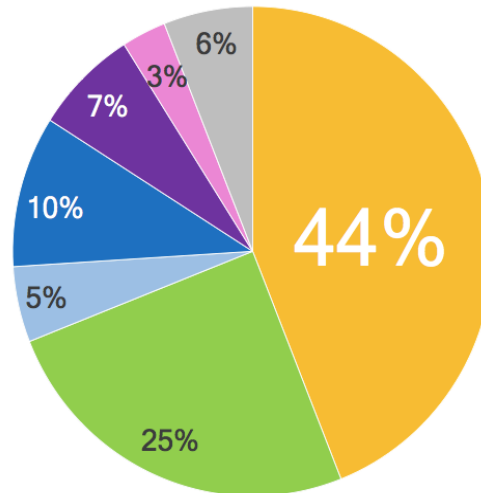
Stanford Hospital & Clinics,
VA Palo Alto Health Care System (SHC/VAPAHCS) :
Blood Cells Mol Dis. 2011; 46:159–165.

高齢者の貧血の内訳 ～ Study 毎の比較 ～

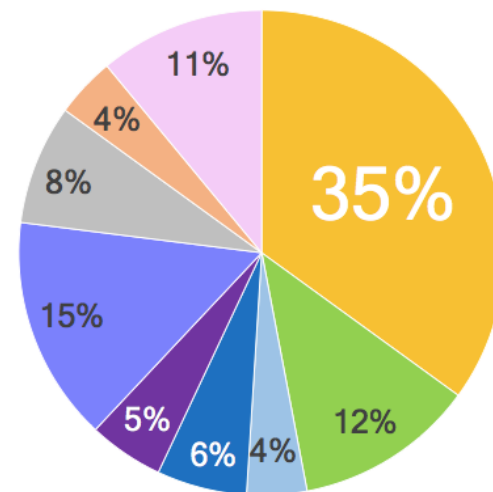
NHANES III



Chicago



SHC/VAPAHCS



■ 原因不明

- UAE
- IDA
- Folate and / or B12 deficiency
- CKD
- AI
- AI & CKD
- Hem Malig (hematologic malignancy)
- Thal (Thalassemia)
- Susp MDS
- Others
- Incomplete
- Therapy for non-Hem Malig

UAE (unexplained anemia of the elderly) : 原因不明

IDA (iron-deficiency anemia) : 鉄欠乏性貧血

AI (anemia of inflammation) : 慢性炎症による貧血

CKD (anemia secondary to renal disease) :

慢性腎臓病(eGFR 30 ml/min/1.73 m²以下)による貧血

Folate and / or B12 deficiency : 葉酸 and / or B12欠乏

Hem Malig (hematologic malignancy) :

血液悪性腫瘍 (骨髓試験結果から2001年WHO基準を元に定義)

Thal (Thalassemia) : サラセミア

Susp MDS (suspicious for myelodysplastic syndrome) : MDSの疑い

Others : 貧血を引き起こすその他の原因があるもの

高齢者における貧血の原因と、 その内訳は？

栄養素欠乏によるもの	34.3 %
鉄欠乏のみ	16.6 %
葉酸欠乏のみ	6.4 %
Vitamin B12欠乏のみ	5.9 %
葉酸欠乏 + Vitamin B12欠乏	2.0 %
鉄欠乏 + 葉酸欠乏 and / or Vitamin B12欠乏	3.4 %

高齢者における貧血の原因と、 その内訳は？

慢性疾患によるもの	32.2 %
慢性腎臓病 (CKD) ※ のみ	8.2 %
ACD (慢性炎症に伴う貧血) のみ	19.7 %
ACD に CKD を伴うもの	4.3 %

※鉄・葉酸・ビタミンB12欠乏がなく、かつ推定cCrが30ml/h未満の時、
腎性貧血と定義

高齢者における貧血の原因と、 その内訳は？

原因不明	33.6 %
EPO (エリスロポエチン) の反応鈍化※	
初期の造血機能障害	

Blood.2004 Oct 15;104(8): 2263-8

※貧血に対するEPOの反応が鈍くなり、貧血が進んでもEPOの産生や利用ができない状態

高齢者の貧血の原因は？

ここまでをまとめると・・・

高齢者では10-20 %に貧血を認め、その30-40 %は原因不明である

Blood.2004 Oct 15;104(8): 2263-8

Up to Date® Anemia in the older adult

Am J Hematol. 2014 Jan; 89(1): 88–96.

目次

■ 症例

■ Clinical Question

- 腎性貧血の診断に EPO濃度測定 の意義はあるか？
- 腎性貧血への ESA製剤治療のHb目標値 は？
- 高齢者の貧血の 原因 は？
- 高齢者の 原因不明な貧血 への対応は？

原因不明の貧血への対応は？

おもな病態は貧血に対する **EPOの反応鈍化**と
Very early MDS (極初期段階)の**造血障害**が混在
したもの.

Blood.2004 Oct 15;104(8): 2263-8

原因不明の貧血に対する ESA製剤投与のエビデンス
は得られていない.

Semin Hematol. 2008;45(4):267

原因不明の貧血への対応は？

PICO	ノルウェー多施設, prospective, observantional, cohort study
P	急性期疾患で入院し, post-acute unitを2週間程度で退院が見込まれる70歳以上 (年齢中央値 84 歳)の高齢者884人
I	①貧血あり
C	②Explained anemia (鉄欠, 大球性貧血, 腎性貧血, 混合) ③unexplained anemia (Explainedでないもの)
O	1年後の死亡率・再入院率

- ①貧血ありvsなしではOutcomeに差がない
- ②explained anemia vs 貧血なしでは1年後の死亡率・入院率がexplained anemiaで高い.
- ③unexplained anemia vs 貧血なしでは1年後の死亡率・入院率に差がない.

severe anemia(Hb < 10.6 g/dl) に関しては予後が悪くなり, それはexplained/unexplainedで区別はされていない.

→unexplained anemiaでもHb < **10.6** g/dl では予後に関与する可能性が残る.

原因不明の貧血への対応は？

ここまでをまとめると・・・

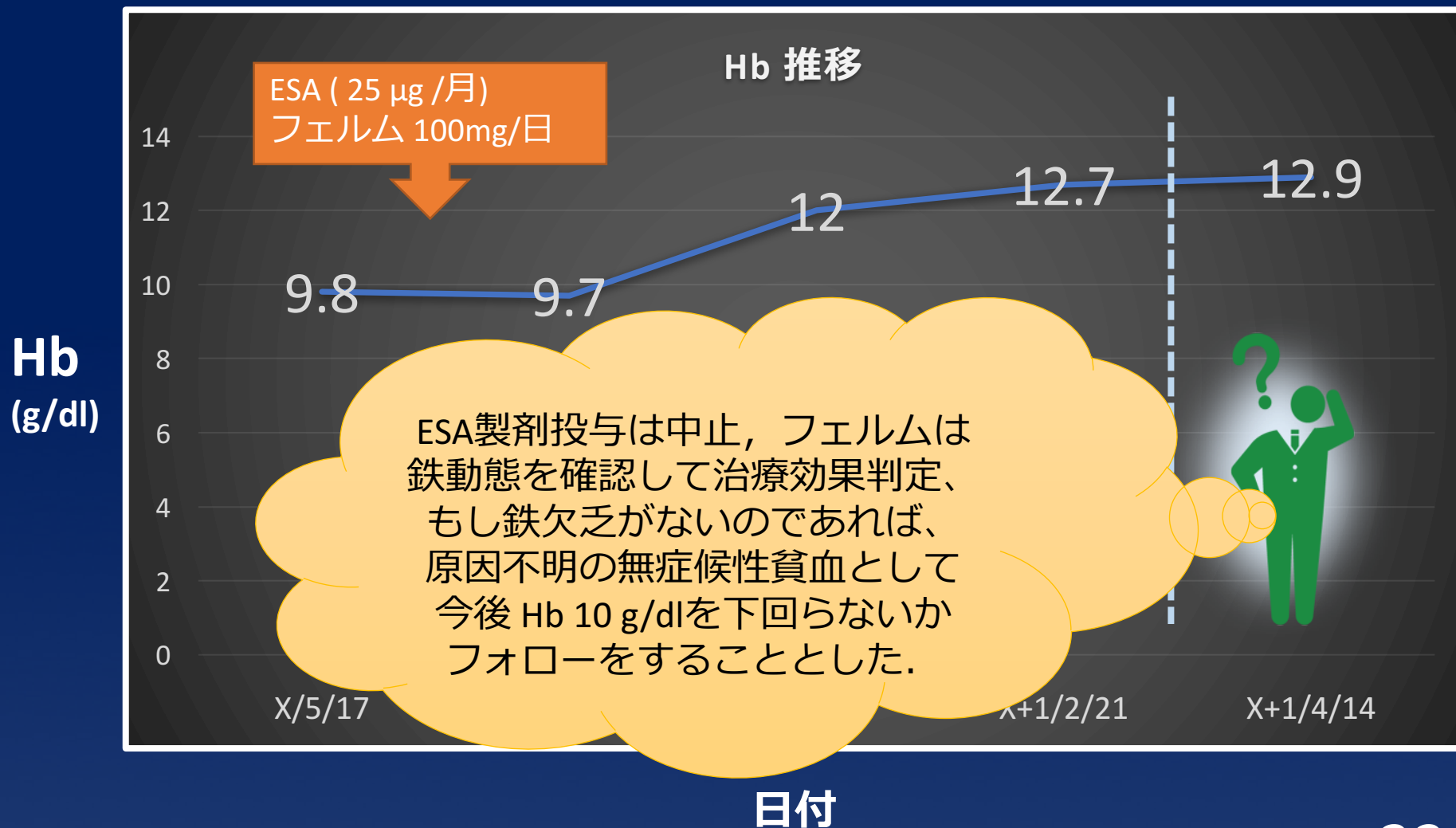
高齢者の原因不明の貧血はmild (Hb 10.6 g/dl以上)であれば 1年後の死亡率・入院率に差がない.

BMC Geriatrics (2016) 16:109 DOI 10.1186/s12877-016-0284-4

Up to dateでは症候性貧血でも定められた基準はなく、ましてや無症候性では評価は困難とした上で、Hb 10 g/dl未満を治療対象として推奨している。

Up to Date® Anemia in the older adult

症例 治療経過



Take Home Message

- 腎性貧血に対するESA投与はHb **9-10** g/dl台で開始, 目標値は**11** g/dl台を目指し, **12** g/dl以上でESA終了が妥当と考える.
- 高齢者では**10-20** %に貧血を認め, その**30-40** %は原因不明である.
- 無症候性の原因不明な高齢者の貧血では**10** g/dlを下回らなければ経過観察も検討できる.