

赤血球系疾患(貧血)

2019年10月25日
松山赤十字病院 内科

浦田 真吾

貧血

- 貧血は臨床的に遭遇する最も多い病態の一つ
- 頻度的には造血器疾患以外の病態に由来する場合が圧倒的に高い
- 他系統の血球減少を伴う場合は、重篤な造血器疾患の可能性もあるため速やかな診断が必要
- Hb 7g/dl以下で有症状、Hb 6g/dl以下が持続すると心不全症状を呈することが多くなるため、状況に応じて輸血を考慮する

血液内科専門医へのコンサルテーションを要する所見

ヘモグロビン低値(貧血)±赤血球指数の異常

ヘモグロビン高値(多血症)

血清フェリチン高値

赤血球沈降速度の亢進

白血球減少, 好中球減少

末梢血液中における幼弱顆粒球や有核赤血球の出現

汎血球減少

顆粒球増加: 好中球, 好酸球, 好塩基球, 肥満細胞

単球増加

リンパ球増加

リンパ節腫脹

脾腫

高ガンマグロブリン血症: 単クローン性, 多クローン性

紫斑

血小板減少

血小板増加

自然もしくは外傷による易出血性

APTTまたはPTの延長

静脈血栓塞栓症

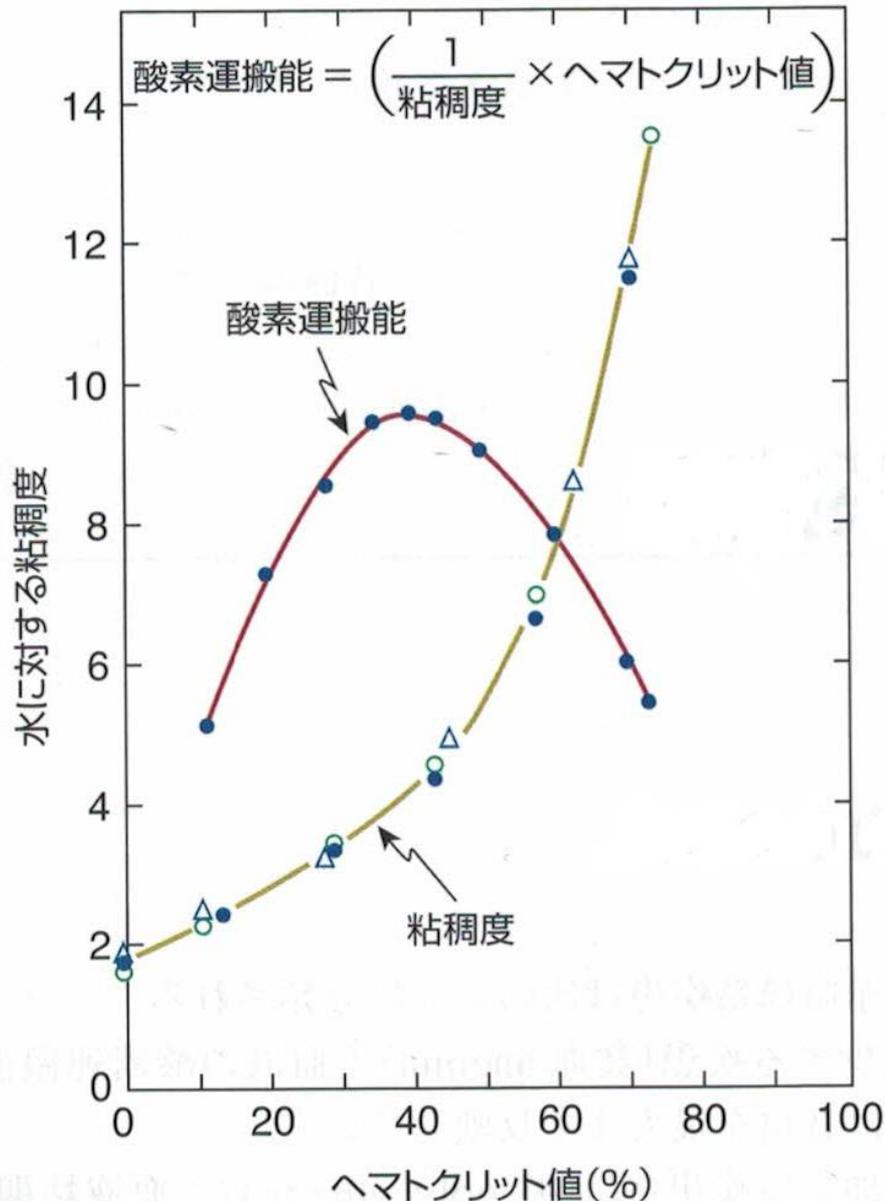
血栓形成傾向

産科的異常(反復流産, 死産, HELLP症候群)

赤血球系疾患の分類

- 赤血球が減少する疾患 (Anemia: 貧血)
血液の酸素運搬能が低下
ヘモグロビン値は貧血を最もよく反映する
絶対的貧血⇒全身の赤血球量が増加
相対的貧血⇒体内の赤血球量は正常だが血漿量が減少
(妊娠, マクログロブリン血症等)
- 赤血球が増加する疾患 (Polycythemia: 多血症)
血液粘稠度が増加
過粘稠症候群の特徴及びヘマトクリット値は多血症を最もよく反映する

Ht値とヘパリン加血の血液粘稠度の相関



Ht値が上昇すると血液粘稠度が上昇する

血液粘稠度がある程度以上に上がると、酸素流量が低下し、酸素運搬能は低下する

尚、酸素運搬能は循環血液量の増減によって変動する

貧血の原因

- ① 赤血球産生の低下
- ② 赤血球破壊の亢進
- ③ 失血
- ④ 相対的貧血

絶対的貧血

A. 赤血球産生低下

1. 後天性

a. 多能性幹細胞の異常

再生不良性貧血, 白血病, 骨髄異形成症候群, 骨髄浸潤性疾患, 化学療法後

b. 赤血球系前駆細胞の異常

赤芽球癆(パルボウイルスB19, 薬物, 胸腺腫, 自己抗体), 内分泌疾患, 後天性鉄芽球性貧血(薬物, 銅欠乏)

c. 栄養不良などによる前駆細胞の機能障害

巨赤芽球性貧血(VitB12, 葉酸, メソトレキセート, フェニトイン中毒), 鉄欠乏性貧血

その他の栄養不良による貧血(VitA,B2,B6,C,E, 銅, 亜鉛, 飢餓, 蛋白欠乏, アルコール依存症)

慢性疾患または慢性炎症に伴う貧血, 腎性貧血, 化学物質(鉛中毒), 後天性サラセミア, 抗エリスロポエチン抗体

2. 遺伝性

サラセミア, 各種先天性疾患(Fanconi貧血, Diamond-Blackfan症候群等)

B. 赤血球破壊亢進

1. 後天性

a. 機械的障害

行軍ヘモグロビン尿症, 人工心臓弁, DIC, TTP, 血管炎, 寄生虫・微生物(マラリア, バルトネラ等)

b. 抗体関連

温式自己免疫性溶血性貧血, 寒冷凝集素症

c. 脾機能亢進症

d. 赤血球膜異常症

e. 化学物質・有毒物質による障害(ヒ素, 銅, クモ毒, ヘビ毒等)

f. 物理的障害(高熱, 酸素, 放射線)

2. 遺伝性

鎌状赤血球症, 遺伝性球状赤血球症, 橢円赤血球症, ピルビン酸キナーゼ欠損症, ポルフィリン症等

C. 失血, 血液分布異常

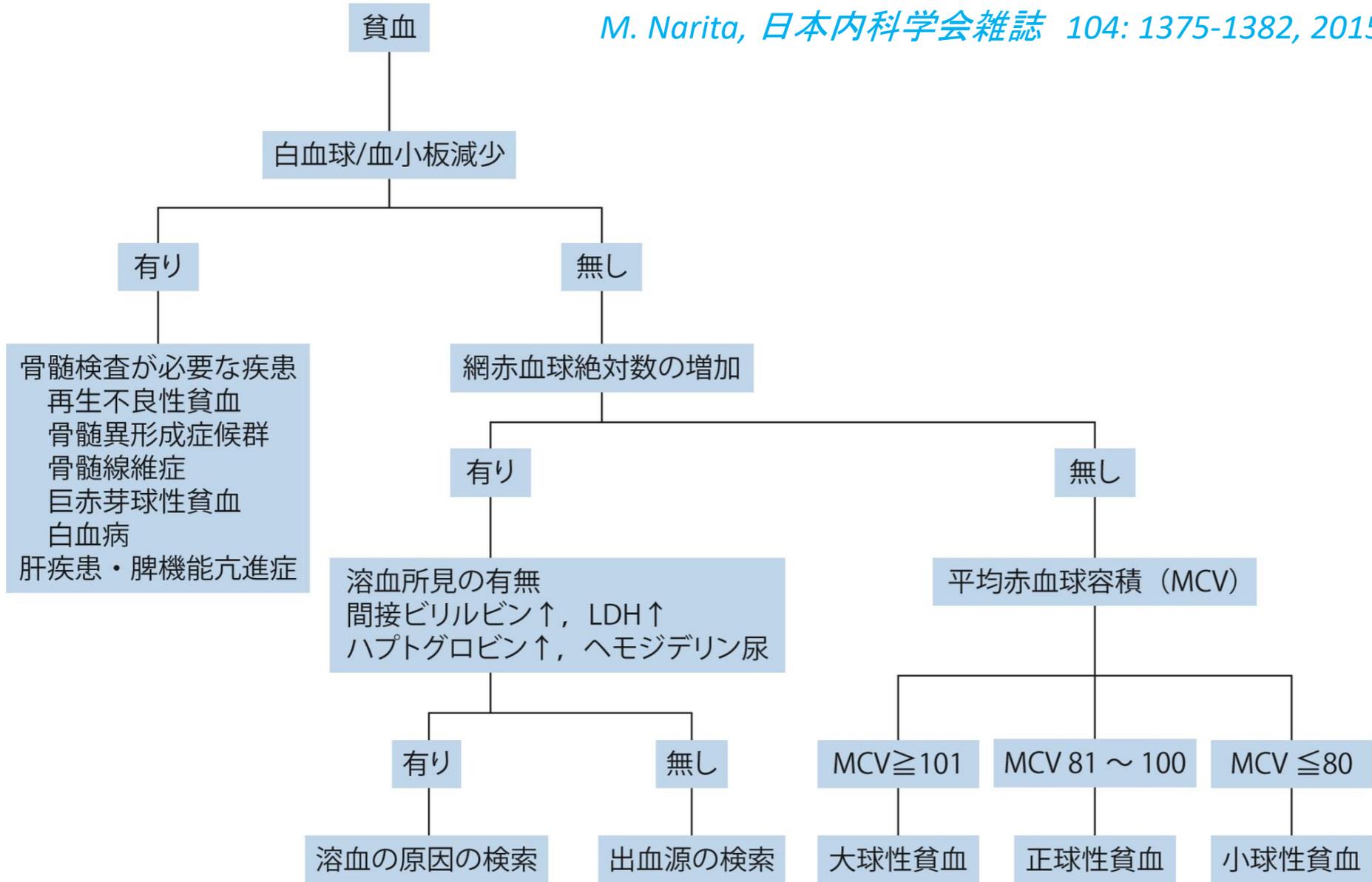
急性出血, 脾梗塞発作

貧血の診断

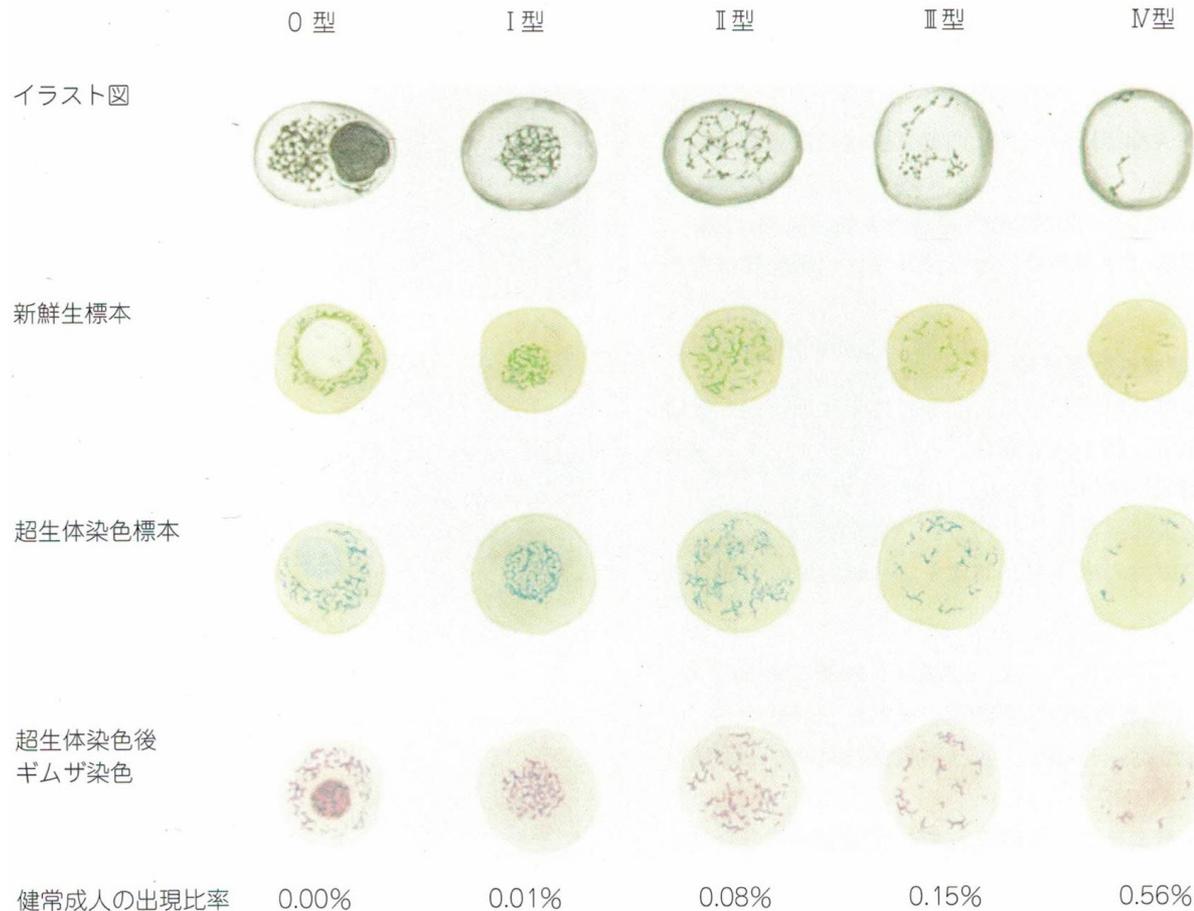
- **Hb値**により貧血(酸素運搬能)の程度を評価
- **MCV**を用いて平均的な大きさを分類
- **Reticulocyte**(網状赤血球数)は骨髄での赤血球産生能が正常かどうかを判定するのに有用
- **RDW**(赤血球分布幅)の増加は赤血球の大小不同を示す
e.g. 鉄欠乏性貧血では大, 慢性炎症性貧血では小
- **目視**で赤血球形態や付随する白血球や血小板の異常等を調べる

貧血の診断アルゴリズム

M. Narita, 日本内科学会雑誌 104: 1375-1382, 2015



網状赤血球(Reticulocyte)



成人の基準値：
約1%

30000-80000/ μ l

成熟した正染性赤芽球が脱核した直後の赤血球であり、細胞内にはRNAが含まれている

ギムザ染色またはライト染色標本では、この残存RNA量に比例した青みの強い多染性赤血球として観察される

循環血液中に入って24-48時間でHb含量をさらに増加させ、網状構造を失い、成熟した赤血球となる

網状赤血球を見てみよう

- 増加: 絶対数10万/ μl 以上
 1. 急性出血
 2. 溶血
 3. 貧血からの回復期

- 減少
 1. 鉄・VitB12・葉酸の欠乏
 2. 骨髓低形成(再生不良性貧血, 赤芽球癆, 加齢)
 3. 腎不全
 4. 甲状腺機能低下症
 5. 慢性炎症性疾患

網状赤血球の増加する貧血

網状赤血球数増加
(末梢での消費亢進)

末梢で赤血球破壊

溶血性貧血

間接ビリルビン、LDHの上昇、ハプトグロビンの低下などの溶血を示唆する所見

- ・直接、関節クームズ試験
- ・破碎赤血球の有無
- ・赤血球の形態、脾腫、胆石など

出血として体外に喪失

出血源の治療

黒色便、月経過多などの出血を疑わせるエピソードは？

- ・消化管内視鏡
- ・産婦人科的検索など

溶血性貧血の鑑別

溶血性貧血

クームス試験陽性

温式抗体陽性
自己免疫性溶血性貧血

冷式抗体陽性
寒冷凝集素症

クームス試験陰性

脾機能亢進症

遺伝性球状赤血球症

PNH

TTP/HUS/DIC

MCVによる鑑別(白血病・MDSを除く)

- 小球性貧血(MCV<80)

1. 鉄欠乏性貧血

2. 二次性貧血(悪性腫瘍, 感染症, 膠原病, 肝疾患, 腎疾患, 内分泌疾患, 低栄養)

3. サラセミア

- 正球性貧血

1. 出血性貧血

2. 溶血性貧血

3. 骨髓低形成(再生不良性貧血, 赤芽球癆)

4. 二次性貧血

- 大球性貧血(MCV>100)

1. 巨赤芽球性貧血(VitB12, 葉酸: 胃切除後, 悪性貧血)

2. 肝疾患, 甲状腺機能低下症

3. 網状赤血球増加(急性出血, 溶血性貧血)

4. 抗がん剤治療後(MTX, HUなど)

小球性貧血の鑑別

- 最も多いのは鉄欠乏性貧血と二次性貧血、まれにサラセミア

| | 鉄欠乏性貧血 | 二次性貧血 | 両貧血合併 | サラセミア |
|-------|--------|-------|-------|-------|
| MCV | ↓ | 正～↓ | ↓ | ↓↓ |
| 血清鉄 | ↓ | ↓ | ↓ | 正 |
| TIBC | ↑ | ↓ | ↑～正 | 正 |
| フェリチン | ↓ | ↑～正 | 正～↑ | 正 |

- ✓ MCVと血清鉄だけでは鉄欠乏と二次性は鑑別はできない
- ✓ MCVの経時的な低下も重要な所見
- ✓ 鉄飽和率(血清鉄/TIBC)<16%に加えて、フェリチン30～100であれば、両貧血合併が疑わしい
- ✓ 血清フェリチンは組織や細胞の破壊と貯蔵鉄の二つの要因で規定される
- ✓ MCV<70でRBC増加をみたら、サラセミアを疑う

正球性貧血の鑑別

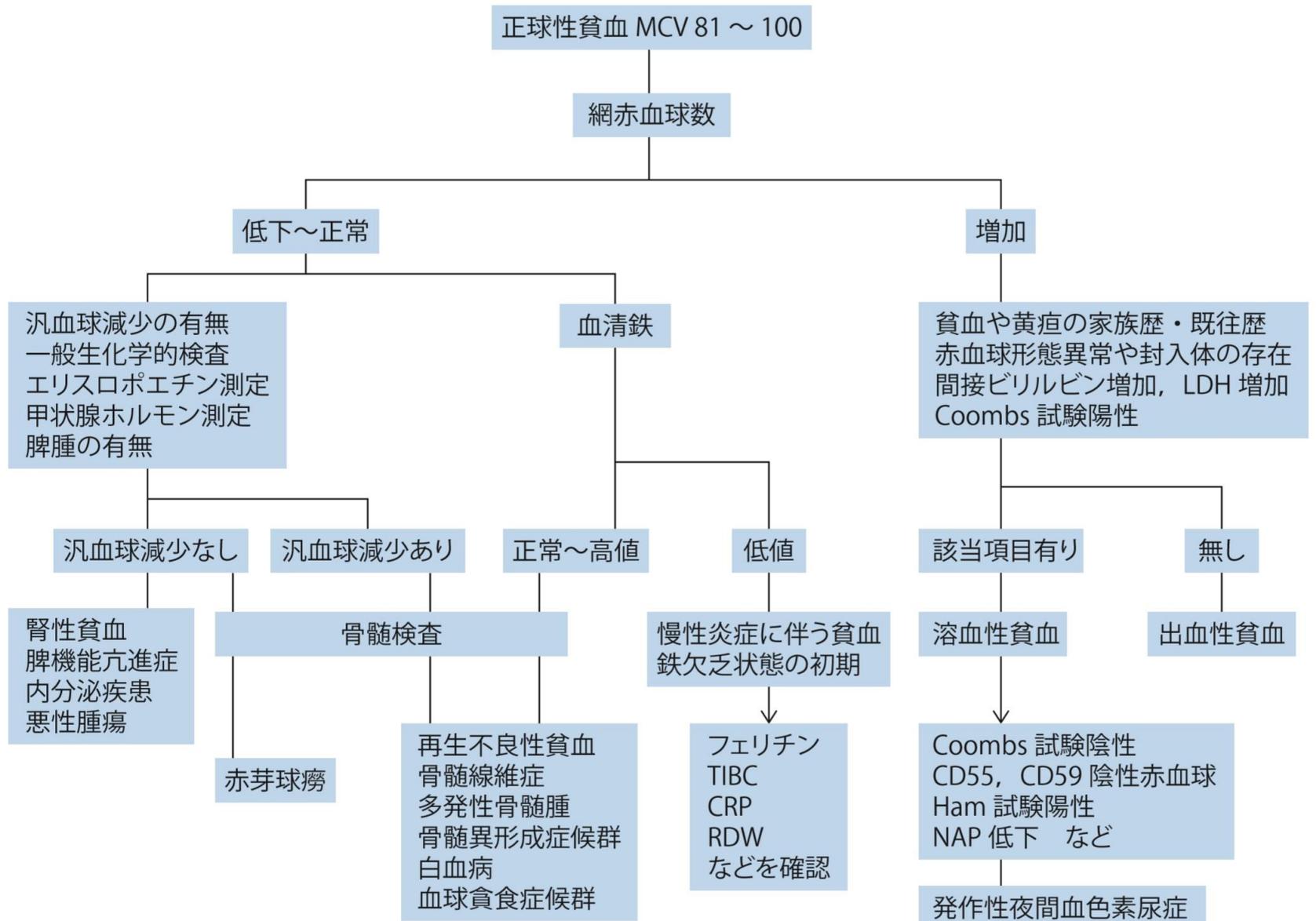
- ほとんどは出血性貧血と二次性貧血
- その他に溶血性貧血や造血器疾患(MDS, 白血病, 再生不良性貧血, 赤芽球癆)

二次性貧血： フェリチン正～↑

疑われれば基礎疾患を検索

- ✓ 悪性腫瘍
- ✓ 感染症
- ✓ 膠原病
- ✓ 肝疾患, 慢性腎疾患
- ✓ 内分泌疾患(甲状腺機能低下, 副腎機能不全, アンドロゲン欠乏, 下垂体機能低下, 副甲状腺機能亢進)
- ✓ 低栄養

正球性貧血の診断



消化管出血

- 高齢者の貧血の原因には、消化管出血が多い
- 消化管出血の原因は若年者では胃潰瘍、高齢者では癌が相対的に多い
- 正球性貧血で最も多いのは出血性と二次性
⇒ 黒色便の既往は？ 経時的なMCVの低下は？

✓ 消化管出血による貧血の特徴

1. 急性出血では網状赤血球が増加し、**正球性～大球性貧血**になる
2. 少量の慢性出血では網状赤血球の増加はなく、**正球性～小球性貧血**になる
3. 大量出血でも出血直後の採血では貧血を認めない
4. 正球性の鉄欠乏性貧血も考えられる

慢性腎疾患に伴う貧血

- 貧血の主因はEPO産生の減少
- 尿毒症では赤血球寿命の短縮を来す
- 透析による血液喪失、血小板機能障害に伴う出血などにより鉄欠乏が起こり、ヘプシジン増加による腸管での鉄吸収とマクロファージからの鉄放出の抑制がおこり助長される
- 通常GFR<30ml/分程度にならないと生じないが、腎臓の間質障害が高度であれば、GFRがそれほど低下していなくても腎性貧血を生じうる

エリスロポエチン抵抗性の主な原因

- ✓ 感染症
- ✓ 癌化学療法や放射線治療
- ✓ 重度の二次正副甲状腺機能低下
- ✓ 鉄欠乏、葉酸欠乏
- ✓ その他の溶血性貧血、MDS

慢性炎症性貧血

- 慢性感染症、炎症性疾患、悪性腫瘍に関連する貧血
- 慢性疾患が1-2か月続くと貧血を発症、Hb 7-11g/dl程度で貧血症状は出にくい

【機序】

- ✓ 炎症によりIL-6が産生され、肝細胞でのヘプシジン産生を誘導、腸管での鉄吸収及びマクロファージと肝細胞からの鉄放出を阻害する
- ✓ マクロファージ活性亢進により、赤血球破壊も促進される
- ✓ IL-1、TNF、IFNなどの炎症性サイトカインは、EPO産生を減少させ、EPOによる赤血球系前駆細胞の活性化も障害する

鉄剤は禁忌, 基礎疾患の治療を優先する必要がある

銅欠乏性貧血

- 正～大球性貧血、鉄芽球性貧血、好中球減少を呈し、銅とセルロプラスミンが低値
- 長期間のTPNや経管栄養の患者に起こりうる
- 胃切除、小腸切除の既往や腹膜透析も危険因子
- 亜鉛は銅の吸収を競合して阻害するため、慢性的な亜鉛過剰摂取者などで銅が欠乏する
- 蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼなどによる低蛋白血症でも起こる
- 運動失調、認知機能低下、痙性歩行、皮膚角化異常、低体温などが起こりうる

大球性貧血の鑑別

- MCV>120ならまず巨赤芽球性貧血(VitB12,葉酸欠乏)を疑う
- 肝障害、甲状腺機能低下症、白血病、MDS、抗がん剤使用後でも軽度の大球性貧血になる
- 網状赤血球は大きいいため、溶血性貧血や急性出血でも大球性貧血になる

✓ VitB12欠乏性貧血

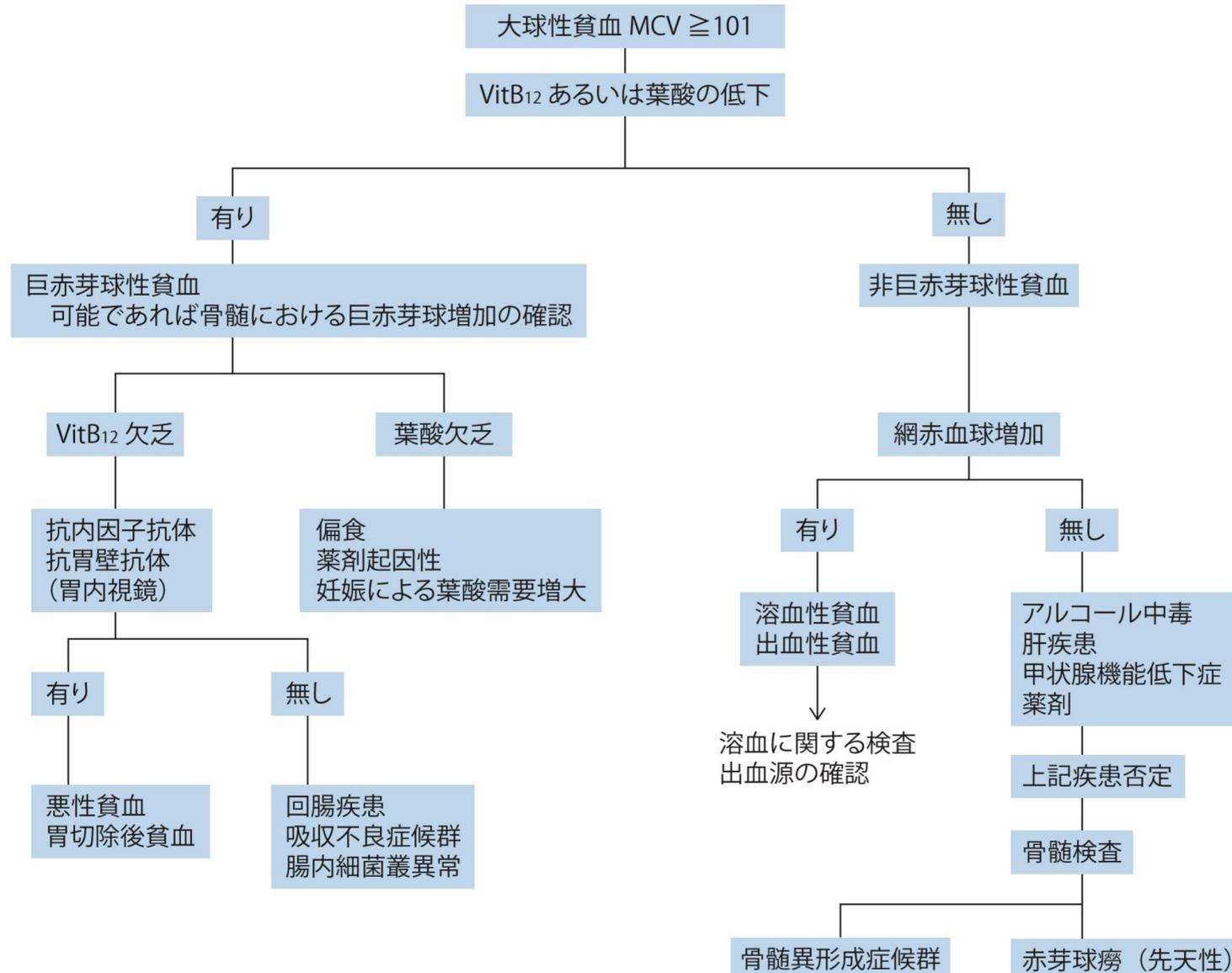
ほとんどが胃(回腸)切除後もしくは悪性貧血

※悪性貧血とは抗内因子抗体による内因子欠乏が原因のもの

VitB12/鉄欠乏性貧血はしばしば合併し正球性貧血となることがある

Hunter舌炎を合併すると、味覚障害、食欲不振から著明な体重減少を来し、悪性腫瘍とよく間違われる

大球性貧血の診断



巨赤芽球性貧血を起こしうる薬物

- メトトレキサート
- ST合剤
- サラゾスルファピリジン
- 6-MP
- アシクロビル
- 5-FU
- ジドブジン
- フェニトイン
- フェノバルビタール
- カルバマゼピン
- ピル
- PPI

その他の栄養障害による貧血

- **VitB6**

イソニアジド投与で小球性貧血を起こすことがある

- **VitC**

壊血病, 小～大球性貧血, 小児の鉄欠乏にしばしば関連

- **飢餓による貧血**

半飢餓状態では正球性貧血、完全な飢餓が9-12週続くと貧血、骨髓低形成が起こる

- **蛋白欠乏による貧血(クワシオルコル)**

低蛋白低カロリーの低栄養状態でHb 8g/dl程度まで低下しうる
正球性、著明な赤血球大小不同、異型赤血球

- **アルコール依存症**

慢性飲酒では栄養不良、慢性消化管出血、肝障害、溶血、赤血球生成と葉酸代謝に対するエタノールの直接毒性など複合的要因で貧血をきたす

一般的には大球性貧血、葉酸欠乏が原因になることが多い

葉酸の少ないワインやウイスキーの方がビールより貧血に罹患しやすい

アルコール依存症患者の82-96%でMCV100-110の大赤血球症を認める

加齢による影響

- 血球の数と機能は加齢に伴って変化する
- 高齢者の貧血の明確な定義はないが、検診などで成人の基準値を用いた場合、高齢者においては約8.5%、85歳以上では約20%に貧血が認められる
- 高齢者の貧血では、悪性腫瘍、感染症、膠原病など重篤な疾患が背景に存在することが多く、薬剤起因性造血障害の可能性も高い。
- 白血球数、白血球分画には加齢による有意な変化は見られない
- 細胞性免疫、液性免疫共に高齢者では低下している
- 加齢とともに凝固能が亢進し、静脈血栓症リスクは増加する

まとめ

- 貧血の多くは造血器疾患以外のcommon diseaseであり、生活様式、経過、症状、合併症、内服薬などに関して詳細な問診を行うことが重要
- 貧血をみたらMCV、Reticulocyte、目視を確認。
- Reticulocyteやフェリチンがすぐ測れないときは、RDWも鑑別の参考になる
- Bicytopeniaやpancytopeniaがあれば、造血器疾患を疑い積極的にコンサルテーション