

日常診療と血液疾患

— 血液疾患を見逃さない勘どころ —

尾道市立市民病院 病院長
宮田 明

経歴

- 昭和49年 岡山大学医学部卒業
- 昭和53年 同大学院医学研究科修了
（医学博士、鉄欠乏性貧血の研究）
- 昭和55年4月から平成22年3月
公立学校共済組合中国中央病院内科勤務
最初はgeneralist、平成に入りhematologistに、
県東部初めての血液内科を立ち上げた、auto-
PBSCTまで施行
- 平成22年4月より尾道市立市民病院院長

資格等

- 日本内科学会認定医
 - 日本血液学会専門医、指導医
 - 日本臨床腫瘍学会暫定指導医
 - 日本禁煙学会認定専門医
 - 日本がん治療認定医機構暫定教育医
 - 医学博士
-
- 日本血液学会評議員
 - 日本血液学会中国四国会評議員
 - 日本内科学会中国支部評議員

①網状赤血球を忘れない

- CBCとはcomplete blood count
Hb,RBC,Ht,WBC,PLT,白血球分類、Reticulocyte
- 絶対数で評価する
- 「赤血球産生の程度(activity)」を示す指標
10万/ μ L以上なら増加と判断し、急性出血や溶血を疑って検索する。
- 5万/ μ L未満なら減少と判断し、骨髓低形成や、鉄・ビタミンB12・葉酸欠乏、腎不全などの二次性貧血を疑う。

②赤血球指数を必ず見る

- **MCV** (mean corpuscular volume)
平均赤血球容量、正常値 82～96 fl
ヘマトクリット ÷ 赤血球数
- **MCH** (mean corpuscular hemoglobin)
平均赤血球ヘモグロビン、正常値 27～34 pg
ヘモグロビン濃度 ÷ 赤血球数
- **MCHC** (mean corpuscular hemoglobin
concentration)
平均赤血球ヘモグロビン濃度、正常値 31～36
g/dl
ヘモグロビン濃度 ÷ ヘマトクリット

赤血球指数

- MCV 90, MCH 30と覚える
- MCHC 33 はあまり使わないが
高値の時HS*を疑う(36-40)
*hereditary spherocytosis
30以下は鉄欠乏性貧血
- MCV120以上は巨赤芽球性貧血を考える

巨赤芽球性貧血

- B12 200pg/ml 以下
- 葉酸 2.4mg/ml 以下

で診断

悪性貧血時、胃癌合併が多いので注意

③LDHを必ず調べる

- 細胞崩壊が強いとき上昇
- aggressiveな血液腫瘍の場合
- 溶血があるとき
- 無効造血時(MDSなど)

④ハプトグロビンを忘れない

- 貧血の原因検索で必須
- 溶血の指標
- 間接ビリルビン、LDH,Ret も必ず確認する

- 無効造血でも低下する(MDS)

⑤ 汎血球減少の考え方

- 汎血球減少(bicytopeniaも)は骨髄不全、または巨赤芽球性貧血を示す。
- 単血球系統の減少の場合は、上記の可能性は低い。それぞれの原因検索を行う。

⑥フェリチンを駆使する

- フェリチン低値は鉄欠乏以外に無い、TIBC,TS測定の必要なし
- 高値の場合：鉄過剰症、細胞崩壊時（成人Still病、HPS,感染症）、腫瘍時（悪性リンパ腫、急性単球性白血病など）、肝障害（ALT,AST上昇時）など
- 鉄剤投与中は鉄欠乏でも高値に出るので注意

⑦鉄欠乏性貧血で気をつけること

- 必ず原因疾患を調べて治療する
- Iron deficiency without anemiaも治療の対象
- 食事療法では絶対に治らない
- 治療は経口剤が基本
- アスリートの鉄欠乏性貧血に注意

鉄欠乏性貧血の診断

	ヘモグロビン (g/dl)	総鉄結合能 (TIBC, $\mu\text{g/dl}$)	血清フェリチン (ng/ml)
鉄欠乏性貧血	< 12	≥ 360	< 12
貧血のない鉄欠乏	≥ 12	≥ 360 or < 360	< 12
正常	≥ 12	< 360	≥ 12

鉄欠乏性貧血の治療

- 鉄剤静脈内投与(1日40~120mg)

鉄剤は経口投与が原則だが、以下の場合に考慮される。

- 1) 胃潰瘍、潰瘍性大腸炎などの消化器疾患がある
- 2) 副作用で服用できない。
- 3) 吸収不良症候群等にて吸収不良が予想される。
- 4) 出血など鉄の損失が多く経口で十分補給できない。
- 5) 透析中、自己血輸血の際の鉄の補給

不足量以上は投与しない

鉄欠乏性貧血の静注療法における鉄投与量

- $3.4 \times (16-X)/100 \times 65 \times \text{体重} + 500 \text{ mg}$
(X: 治療前のヘモグロビン値
500mg: 貯蔵鉄量)
- $[2.2(16-X)+10] \times \text{体重} \text{ mg}$ (簡易式)
- ヘモグロビン1gは鉄3.4mgに相当
循環血液量65ml/kg より算出

鉄欠乏性貧血の静注療法に おける鉄投与量(簡易式)

$$\text{Fe(mg)} = [15 - \text{患者Hb(g/dl)}] \times \text{体重(Kg)} \times 3$$

⑧多血症(赤血球増加症)をどう扱う

- 男性では赤血球数600万/ μ l、ヘモグロビン濃度18.0g/dl、ヘマトクリット値55%以上、
- 女性では赤血球数550万/ μ l、ヘモグロビン濃度16.0g/dl、ヘマトクリット値50%以上

をおおよその基準とする。

大抵は相対性赤血球增多症

相対的赤血球増加症

循環血漿量の減少により見かけ上赤血球濃度が上昇する

1. 脱水による血液濃縮状態
2. ストレス多血症 (Gaisboeck症候群: 高血圧、高脂血症、高尿酸血症を持つ喫煙習慣のある中年男性に多い)

絶対的赤血球増加症

1. 真性多血症
2. 二次性多血症
 - 1) エリスロポイエチン産生亢進
 - ① 組織低酸素状態（慢性肺疾患、先天性心疾患、高地居住など）
 - ② エリスロポイエチン過剰産生（産生腫瘍、腎疾患など）
 - 2) エリスロポイエチン受容体遺伝子異常
 - 3) 薬剤起因性（エリスロポイエチン、アンドロジェン投与など）
 - 4) 原因不明

真性赤血球增多症診断基準 (WHO2008)

- 大基準

A1:Hb値男性 > 18.5g/dl,女性 > 16.5g/dlまたは赤血球量が増加しているその他の所見

A2:JAK2 V617変異またはJAK2exon12変異をはじめとした機能的に同等の遺伝子変異の存在

- 小基準

B1:骨髄生検において3血球系統の過形成

B2:血清EPO低値

B3:内因性赤芽球コロニー形成

真性赤血球增多症のWHO診断基準(1)

- A1. 循環赤血球量が平均正常予想値の25%以上
あるいはヘモグロビン値が男性18.5g/dl、女性 \geq 16.5g/dl
- A2. 以下の二次性赤血球増加を除外する
家族性赤血球増加症
エリスロポイエチン高値(低酸素血症、ヘモグロビン異常症、EPO受容体遺伝子異常、EPO産生腫瘍)
- A3. 脾腫を触知する
- A4. 骨髄細胞に後天的な染色体異常が存在するが、Ph染色体やbcr/abl融合遺伝子が検出されない
- A5. EPO非存在下における赤芽球コロニーの形成

真性赤血球增多症のWHO診断基準(2)

B1. 血小板数 > 40 万/ μ l

B2. 白血球数 $> 10,000/ \mu$ l

B3. 骨髓生検で赤芽球や巨核球の増生を伴う
汎過形成を認める

B4. 血清EPO低値

.....

A1+A2に加えてA3～A5のうち1項目 または
A1+A2に基準Bのうち2項目であれば本症とする

⑨喫煙者での注意

- 一酸化炭素がヘモグロビンと結合する力は酸素の250倍で、組織に酸素の供給不足を引き起こす。そのため体は代償的にヘモグロビンを増やす。(0.2g/dl~0.7g/dl)
- 喫煙者の白血球数は非喫煙者の1.3倍、白血球増加は肺機能低下(COPD)と関連ある可能性あり。

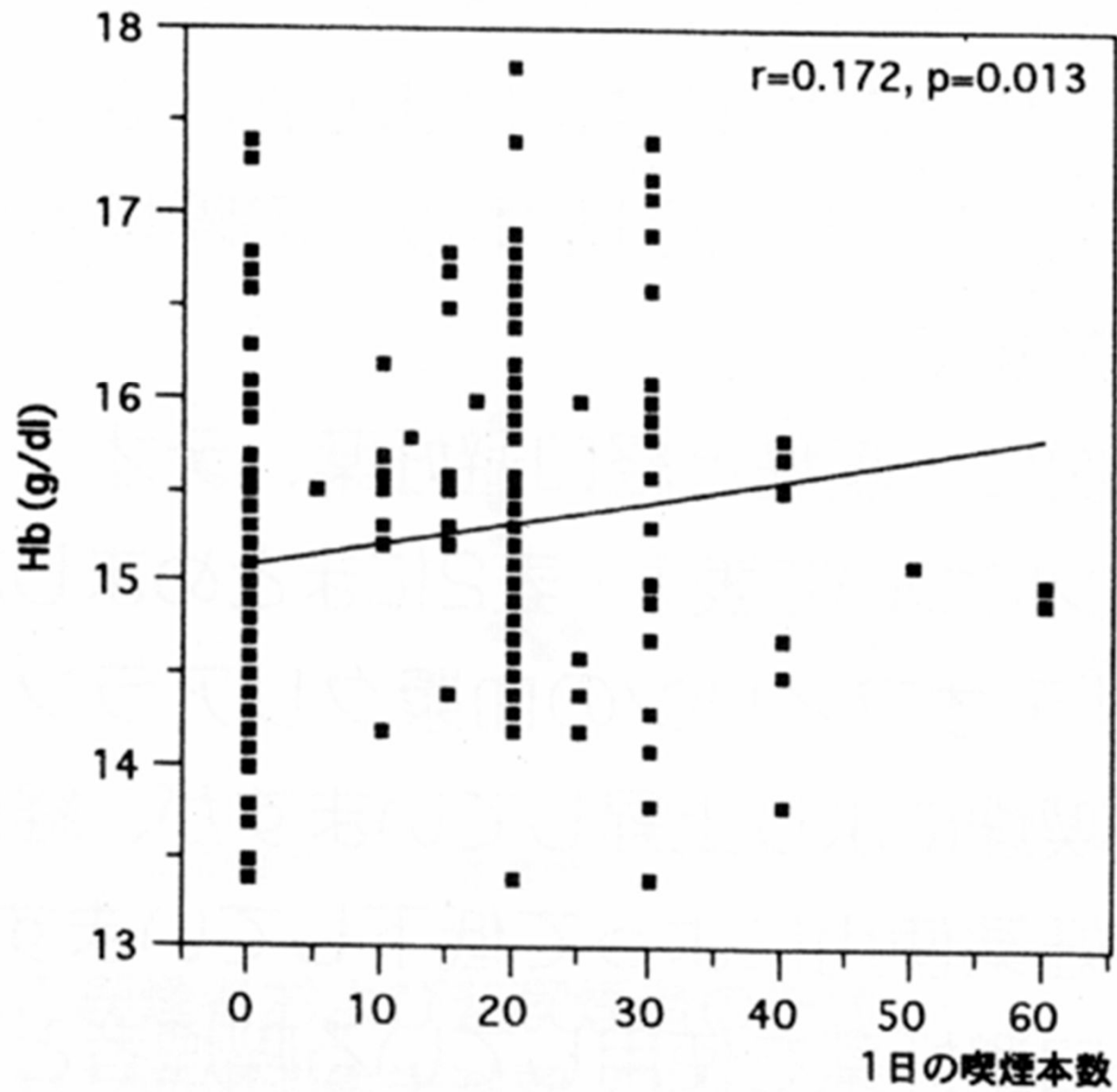


図2 ヘモグロビン値と喫煙本数の関係

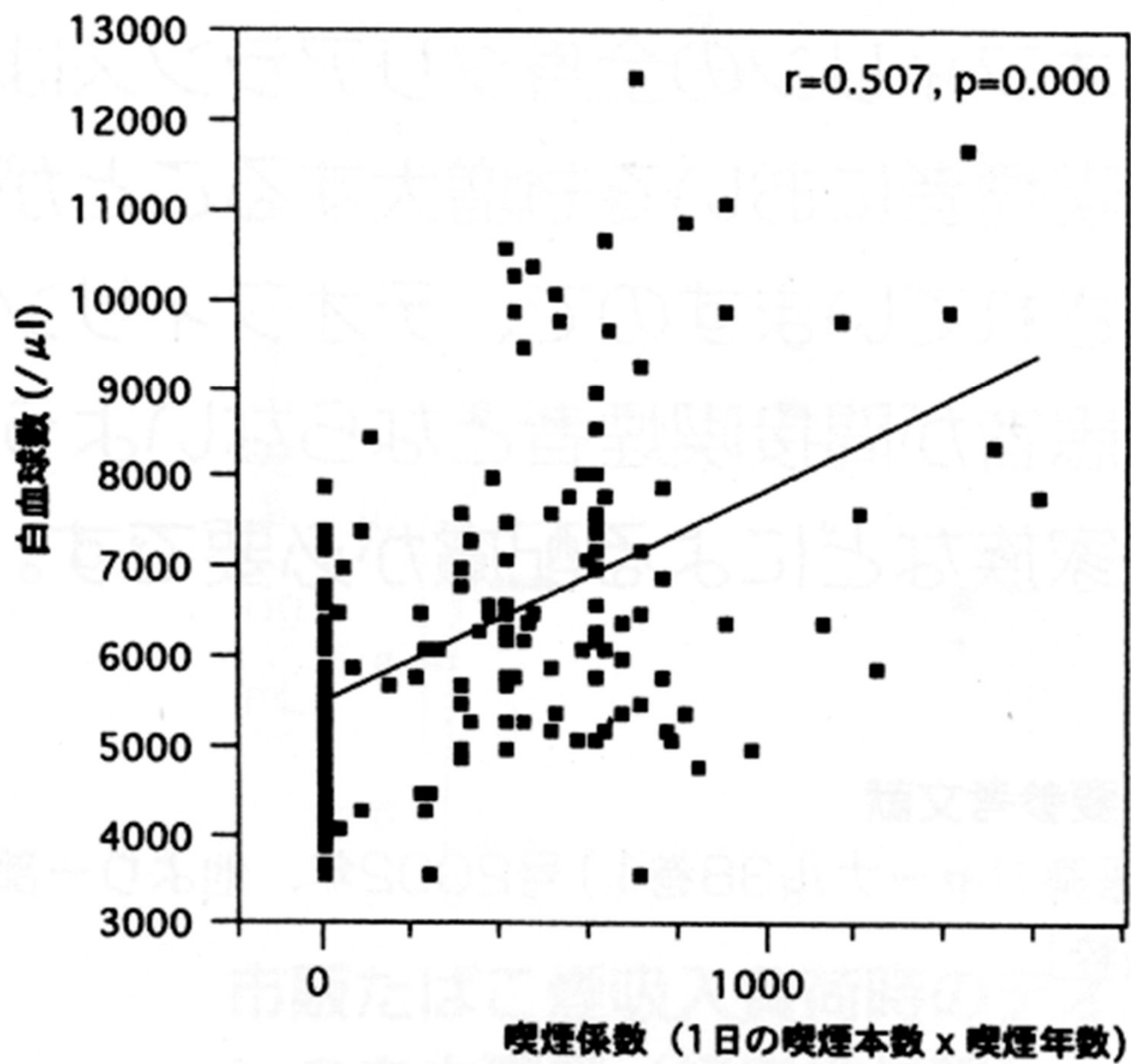


図1 白血球数と喫煙係数の関係

⑩血小板減少症に出会ったら

- 偽性血小板減少症を否定する
- 原因を検索する
 - 産生低下
 - 破壊亢進
 - 大量出血時(特に大量輸血時)

偽性血小板減少症

- 採血困難(血管の出にくい人)
- EDTA, heparin(まれ)凝集
- 標本鏡検で血小板凝集がないか確認する
- 抗凝固剤を換えて採血(クエン酸採血)

ITP治療の新しい流れ

- 1st: ピロリ菌除菌、副腎皮質ステロイド
- 2nd: 摘脾
- 3rd: 保険適応
 - トロンボポイエチン受容体作動薬
(ロミプレート、レボレート)
 - 薬剤費年間200万-300万円
 - 保険適応外 (evidence 乏しい)
 - イムラン、ネオーラル、ボンゾール、
エンドキサン、オンコビン
 - リツキサン (保険申請中)

慢性ITPの治療目標

- 血小板数を正常化するのが治療の目標ではなく、できるだけ少量の薬剤にて危険な出血を防ぐレベルに血小板数を維持する。
- 血小板数2万/ μL 以下か、強い出血症状で
- 具体的には血小板数3万/ μL 以上、2~3万/ μL で出血症状なし(あるいは軽微)は無治療経過観察。

⑪白血球数の正しい数え方

- 末梢血中の白血球数の正常値は、およそ4,000～10,000/ μ l
- 白血球数増減の評価は各白血球分類ごとで行なうのが重要。白血球数正常でも各白血球系では増加、減少している場合がある。
- 好中球減少は2,000/ μ l未満、リンパ球減少は1,500/ μ l未満の場合と定義

⑫ 目視分類を活用する

- WBC増加時、減少時、貧血時、血小板減少時などは検査技師が自動的に施行する(action limit)
- 幼若白血球(顆粒球系前駆細胞)が出現する可能性のあるとき
- 赤芽球出現の可能性があるとき
- 好中球過分葉、異型リンパ球など血球形態を見たいとき
- DIC,TTP疑いのあるとき
- ウイルス感染疑い時

- 他の記載にも注意
Ex. 巨大血小板、赤血球大小不同、好中球過分葉、変形赤血球(poikilocytosis)、赤血球fragmentation、連鎖形成など

⑬成熟リンパ球増加は

- 伝染性単核症
- 慢性リンパ性白血病(CLL)
- リンパ増殖性疾患(低悪性度非ホジキンリンパ腫)の白血化

血球形態、FCMで診断する

⑭CMLを見逃さない

- WBC軽度増加時必ず目視分類を確認する
- 幼若顆粒球出現
- 好塩基球増加
- 軽度貧血
- PLT数は様々
- LDH高値
- ビタミンB12高値

⑮ PT, APTTの見方は

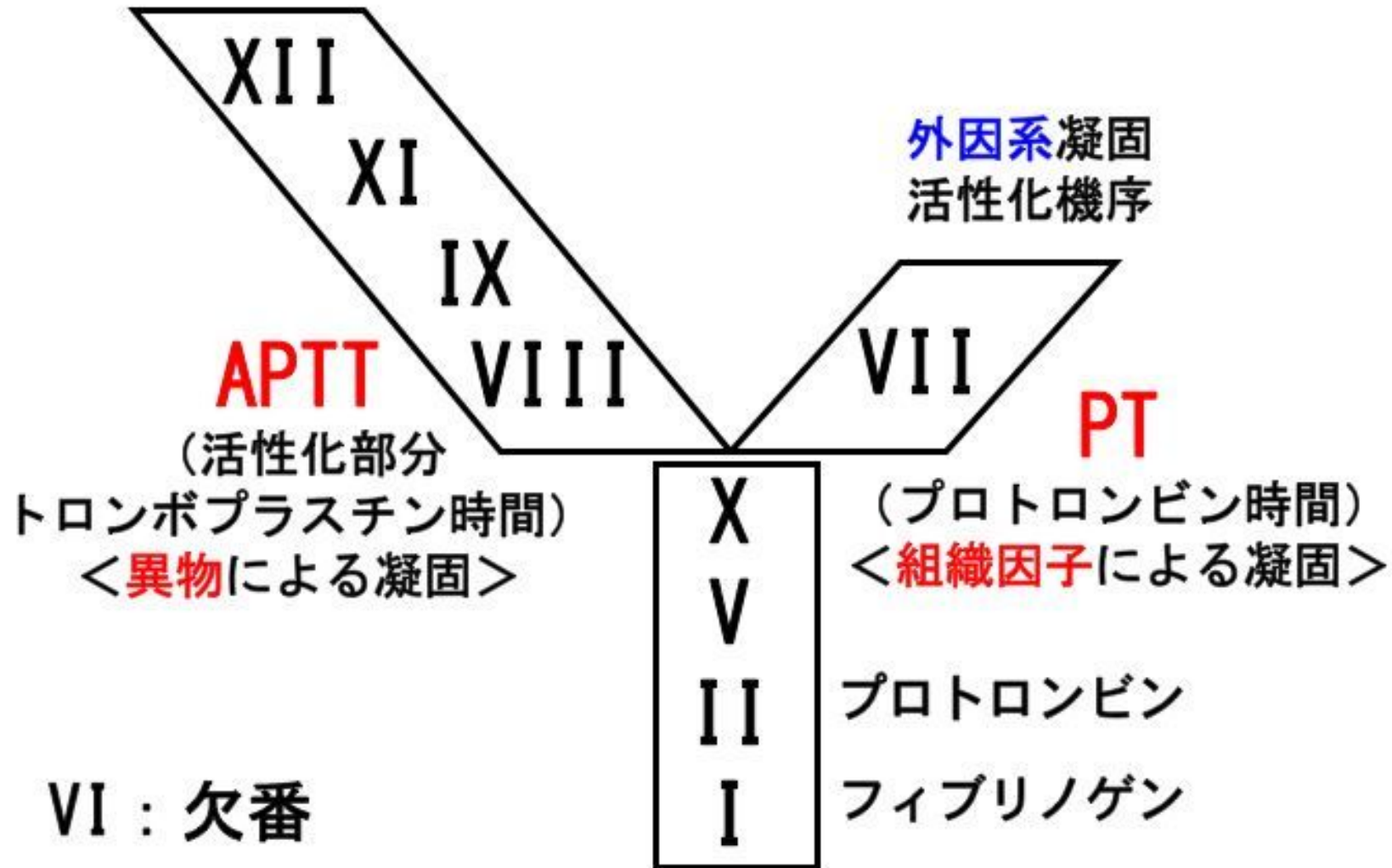
		APTT	
		延長	正常
PT	延長	X、V、II、I	VII
	正常	VIII、IX、XI、XII、 XIII HMWK PK(プレカリクレ イン)	XIII

欠乏している因子を示す HMWK:high molecular weight kininogen

臨床検査室での凝固

内因系凝固
活性化機序

外因系凝固
活性化機序

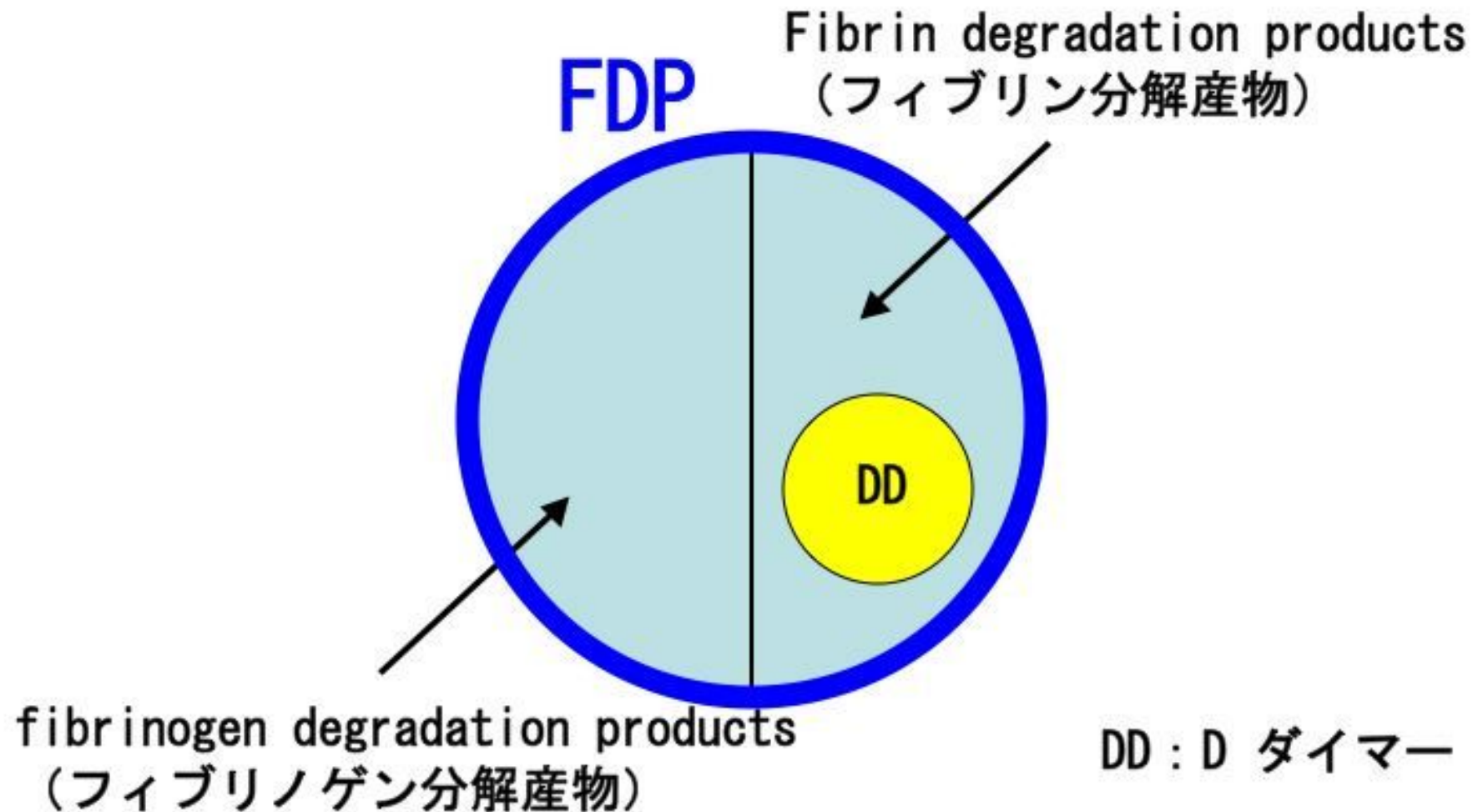


⑩ FDPとD-dimerの使い分け

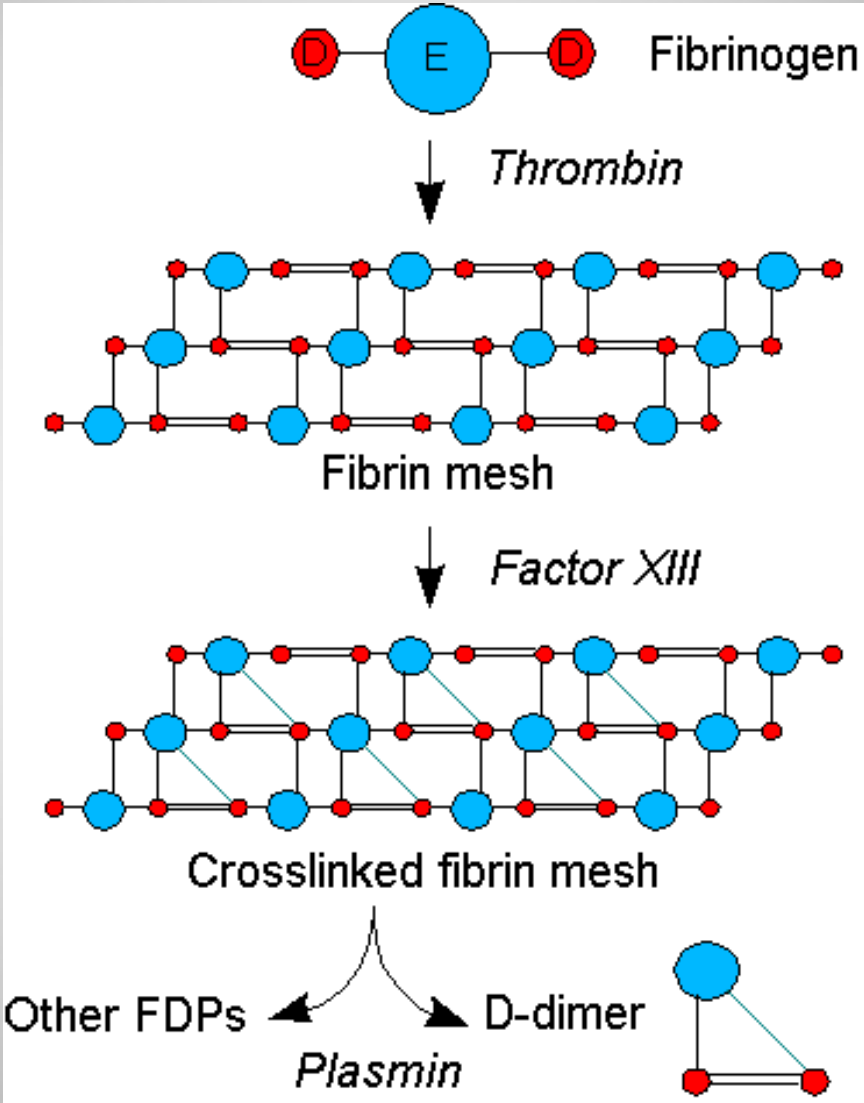
- FDP→Fibrinogen+FibrinのPlasminによる分解産物
- D-dimer→架橋化されたFibrinのPlasminによる分解産物→血栓症の診断に用いる
- FDPがD-dimerに比較して異常高値になる病態→線溶亢進型DIC、APL,血栓溶解療法、腹部大動脈瘤、転移性前立腺癌など

FDPとDダイマーの関係

fibrin/fibrinogen degradation products
(フィブリン/フィブリノゲン分解産物)



D-dimer



⑰多発性骨髄腫を見落とさない

- Bence-Jones蛋白はテストテープでは検出できない
- Caを忘れない
- IgD (IgE)も忘れずに
- 正常免疫グロブリン量に注意
- M蛋白量は血清蛋白分画で評価(免疫グロブリン定量は多めに出ている)
- 骨病変はシンチに出ない、ALP上昇も少ない
- 骨病変はCT、MRIで評価

MGUSと骨髄腫の鑑別点

	骨髄腫	MGUS
骨髄形質細胞%	> 10%	< 10%
血清M蛋白量	不定	通常 IgG < 2g/dl 通常 IgA < 1g/dl
Bence Jones 蛋白尿	> 50%の症例	稀
免疫不全	> 95%の症例	稀
溶骨性変化	約 8割	無
症状	有	無
貧血	約 8割	無
高カルシウム血症	> 10%	無
腎機能障害	約 2割	無

⑱ 放置できないリンパ節腫脹は

- 正常リンパ節：顎下部1cm以下、そけい部2cm以下、柔らかく、表面平滑
- 1.5 × 1.5cmになると悪性の可能性あり
- 癌：石状硬、癒合し可動性なし、表面不整
- リンパ腫：ゴム様硬で癒着に乏しく可動性あり表面平滑
- 圧痛、自発痛：炎症、急激な腫大時に
- 2週間は経過観察可、鎖骨上窩、40歳以上では早めに生検考慮した方がよい
- 短期間で急速に増大するもの、発熱、盗汗などの全身症状を伴い、LDHの上昇を伴うものは早急に生検が必要
- 数日で急速に腫脹し有痛性のものは急性炎症が多く、数週から数ヶ月かけて進行し、無痛性の場合は悪性疾患を疑う
- 生検は可能な限り、頸部、鎖骨上窩を選択する

リンパ節腫脹について

- 30歳以下のリンパ節腫大の80%は良性、50歳以上では良性40%
- 感染症による反応性腫大でも5～10cmになることがあるが圧痛があることが多い
- ウイルス感染による腫脹は3～4週間で改善することが多い、4～6週間持続しているものは生検の適応
- 全身性腫脹は、ウイルス感染、膠原病、サルコイドーシス、次いで白血病、リンパ腫を考え、頸部のみの腫脹は局所炎症、がん転移、リンパ腫を考える、猫かき病は頸部以外の局所性腫大が多い
- 既往歴(膠原病、肺結核、抗痙攣剤-ヒダントイン系薬物、アトピー性皮膚炎)を聞く事も大切
- 歯科、耳鼻科領域の炎症でも頸部リンパ節腫脹、ピアス使用にも注意

①9リンパ節生検は大切に

- 病理組織:ホルマリン、凍結、凍結保存
HE染色、免疫染色
- 細胞浮遊液:表面マーカー、染色体分析、
凍結保存(deep freezer)
- 遺伝子解析:Southern blot hybridization,PCR
など
- 捺印標本 May-Giemsa染色、組織化学染色
- (電顕、培養)

②⑩血清中可溶性IL-2リセプターの意義

- 活性化T細胞およびB細胞より産生
- ATL, hairy cell leukemia (CD25発現)で高値
- Hodgkinリンパ腫、非Hodgkinリンパ腫で
(進行期ほど高値、高値ほど予後不良)
- 自己免疫疾患(SLE, RA, JRA, PSS, DM, MS, 川崎病、シェーグレン症候群)
- 感染症(AIDS、ウイルス性肝炎、伝染性単核症、サイトメガロウイルス感染、結核、他)

その他気をつけること

- 若年者の胆石症(ビリルビン結石)は何を考
えるか→HS,hereditary eliptocytosis
- Leucoerythroblastosisは骨髄線維症か癌の骨
髄転移→骨髄生検必要
- 異型リンパ球(atypical lymphocyte: virus感染
時、自己免疫疾患時出現)と異常リンパ球
(abnormal lymphocyte:腫瘍細胞)の違い
- 血小板減少+巨大血小板→MDSか先天異常

ご清聴有難うございました

尾道市立市民病院の発展と
皆様のご活躍をお祈り致します