

1. 総論—検査の選び方・進め方

1 血液一般検査

a 貧血

血液疾患の診断の最も基本となる検査が、血球算定検査 complete blood count (CBC) であるが、血球数の異常のパターンによって原因となる疾患群や診断までの迅速性の要求度が異なってくる。この項では、一般外来を想定して血球算定検査を評価する上での注意点を概説し、次に貧血患者に出会った時にどのように診断を進めていくかを以下の手順にしたがって記述する。

- 1) 血球算定検査の読み方
- 2) 貧血の種類と診断の進め方
- 3) 各種貧血の特徴と必要な検査

 血球算定検査の読み方

血球算定検査は最も迅速に結果が得られる検査の1つであるが、結果をどのように評価するかによって、診断にいたるスピードも変わってくる。まず、血球算定検査の項目別の評価のポイントを次に挙げる。

- **白血球 white blood cell (WBC)**：白血球数の異常を認めた場合には、白血球分画の結果をもとに原因検索を進めていく(白血球数増多・減少の項を参照)。
- **赤血球 red blood cell (RBC)**：赤血球の減少を貧血と総称するが、貧血の診断のためにはヘモグロビン値の低下の程度から貧血の重症度を評価し、次に平均赤血球容積(MCV)の値によって貧血の原因検索を進めていく。
- **血小板 platelet count (PLT)**：血小板数の減

少の場合は網状血小板の値により、産生の低下か破壊の亢進かの評価を行い原因検索を進めていく。

本稿では貧血の診断と原因検索を中心に詳説し、特殊な病態としての赤血球增多症について簡単に触れる。

 貧血の診断

貧血とは赤血球数あるいはヘモグロビン値の低下した状態をさすが、臨床現場においてはヘモグロビン値の低下と減少の程度が重要となる。ヘモグロビン値が7.0 g/dLを切る場合には一般的に輸血の対象となるために診断を急ぐ必要がある。貧血の原因検索のために最も重要な項目が、MCVの値である。以下MCVの値を考慮した貧血の診断のためのフローチャートをもとに貧血の診断の進め方について述べる(図1-1)。まずMCVの値により、大球性貧血と小球性貧血と分類された場合には、それぞれの原因となる疾患は限られてくるので、以下の手順に沿って原因検索を進めていく。正球性貧血については様々な疾患群が含まれるので、赤血球の形状(球状赤血球、鎌状赤血球など)、網状赤血球による赤血球産生能の評価、破壊の亢進を示す、AST、LD、間接ビリルビンの増加などを含めた評価を行い、診断を進めていく。

▶ **大球性貧血：MCV > 100**(図1-2)

ビタミンB₁₂欠乏性貧血

大球性貧血を認めた場合には、ビタミン

B₁₂欠乏性巨赤芽球性貧血、葉酸欠乏性貧血、骨髄異形成症候群を考慮する。巨赤芽球性貧血の場合には、骨髄における無効造血を伴うことが多く、他の検査値の異常として、①汎血球減少あるいは貧血を伴う他の血球減少、②乳酸脱水素酵素(LD)増加(貧血の程度によっては1,000 U/Lを超えることも稀ではない)、③好中球の過分葉などを認めることも診断の参考になる。このような異常を認めた場合には、次にビタミンB₁₂、葉酸の測定を行う。ビタミンB₁₂低下を認めた場合には、胃全摘手術後数年を経過した病歴の有無を確認し、胃切除後巨赤芽球性貧血と診断し、ビタミンB₁₂の補充(静脈内投与もしくは筋肉内投与)を行う。

胃切除歴のない場合には抗胃抗体と呼ばれ

る抗内因子抗体および抗胃壁細胞抗体を測定し、陽性である場合は悪性貧血と診断する。特に抗内因子抗体の特異性が高いが、陽性率は70%にとどまるため、抗内因子抗体が陰性であっても悪性貧血を否定することにはならない。治療法については、胃切除後巨赤芽球性貧血と同様ビタミンB₁₂の投与を行う。ビタミンB₁₂は、胃壁細胞から産生される内因子と結合し、回腸末端の内因子受容体に結合することで吸収が促進されるが、内因子の産生低下(胃切除後)および破壊の亢進(自己抗体)により、内因子の絶対量の不足が生じて貧血を呈するようになる。

巨赤芽球性貧血の経過中に、末梢血に赤芽球や骨髄球などの幼弱球が現れる場合があるが、貧血の回復とともに消失する。骨髄芽球の出現やビタミンB₁₂の回復後も幼弱球の出現が続く場合には、他の血液疾患や悪性腫瘍の骨髄転移などを疑い、骨髄穿刺などの精査が必要となる。

葉酸欠乏性貧血

原因は主に摂取不足(低栄養、アルコール多飲など)、需要の増加(妊娠または授乳による)、吸収障害(熱帯性スプルーや吸収不良症

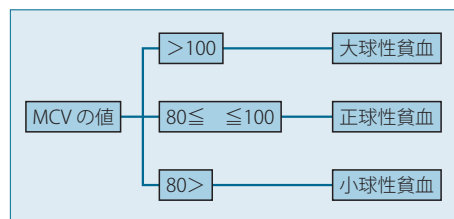


図 1-1 貧血のタイプの評価

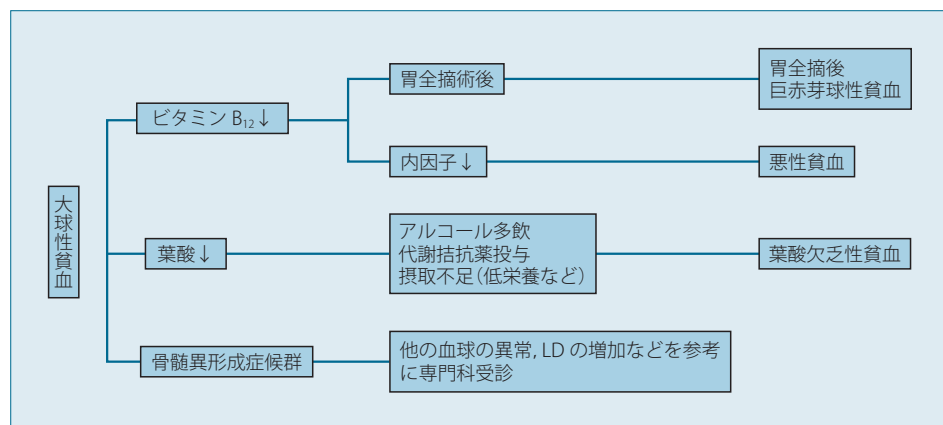


図 1-2 大球性貧血

候群など)による。メソトレキサートなどの葉酸代謝拮抗薬は、血中濃度が正常の場合でも MCV が 100 以上で舌炎や胃腸障害を伴う際は葉酸欠乏性貧血を疑う。

骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndrome (MDS)

MDS においても大球性貧血を認める場合が多く、他の血球の減少を伴う場合は積極的にこの疾患を疑い専門科へのコンサルトを進める。ただ MDS の場合の MCV は 120 fL を超えることは少ない。

※溶血性貧血

溶血性貧血は基本的には正球性貧血に分類されるが、溶血と溶血を補うための造血が盛んな場合には MCV 軽度高値を示す場合が多い。これは、網状赤血球の増加に伴い、網状赤血球の容積が大きいことより MCV が上昇することによる。網状赤血球が著増しており、かつ AST, LD, 間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下など溶血の所見があり、巨赤芽球性貧血の原因が認められない場合には溶血性貧血を考慮する。

クリニカル・クエスチョン

a. ビタミン B₁₂欠乏性巨赤芽球性貧血の診断の確定に骨髄穿刺の実施は必須か？

基本的には必要ないが、ビタミン B₁₂補充後も貧血の改善がない場合や末梢血に幼稚球の出現が続く場合には考慮する。

b. 悪性貧血の診断のために、抗内因子抗体と抗胃壁細胞抗体のどちらの有用性が高いか？

抗内因子抗体の特異性は高く、陽性であれば悪性貧血の可能性は極めて高い。感度は約 70%程度であるが、抗胃壁細胞抗体は他の疾患でも陽性となる場合があり、悪性貧血が疑われる場合はまず、抗内因子抗体を測定する。

c. 巨赤芽球性貧血を認めた時には、上部消化管内視鏡は必須か？

必須ではないが、悪性貧血では萎縮性胃炎の頻度は高く胃癌の合併も考慮すべきであり、上部消化管の施行が望ましい。

▶小球性貧血：MCV<80(図1-3)

小球性貧血の代表は鉄欠乏性貧血であり、小球性貧血の診断では、まず鉄欠乏状態が存在するかを確認する。最も信頼性の高い検査は血清フェリチン値であり、体内の貯蔵鉄を反映し、フェリチン値が低値の場合は鉄欠乏性貧血と考えて間違いはない。そのほか血清鉄、総鉄結合能 total iron binding capacity (TIBC)、不飽和鉄結合能 unsaturated iron binding capacity (UIBC)などを参考に診断する。

フェリチンが正常もしくは高値の場合には、鉄の利用障害を示唆する。代表的疾患としては、鉄芽球性貧血、サラセミア、慢性炎症性疾患に伴う貧血 anemia of chronic disorders (ACD)などが考えられる。

鉄欠乏性貧血

貧血の原因の中で最も頻度が高い疾患であり、診断は血清フェリチン値の減少、血清鉄低値、UIBC 高値、トランスフェリン飽和率の低下で診断される。臨床的には血清フェリチン値が診断および治療反応性の指標に用いられる。

鉄欠乏性貧血の診断は容易であるが、鉄欠乏の原因検索が次に重要となってくる。失血に伴う鉄欠乏の原因検索として、上部下部消化管検査、子宮筋腫を含む婦人科疾患の有無、尿検査などを適宜行っていく。そのほか成長期に伴う相対的鉄欠乏状態や偏食に伴う鉄欠乏状態も考慮する。治療は鉄剤の経口投与を基本とするが、経口摂取が困難な場合には静脈内投与も行う。静脈内投与の場合には

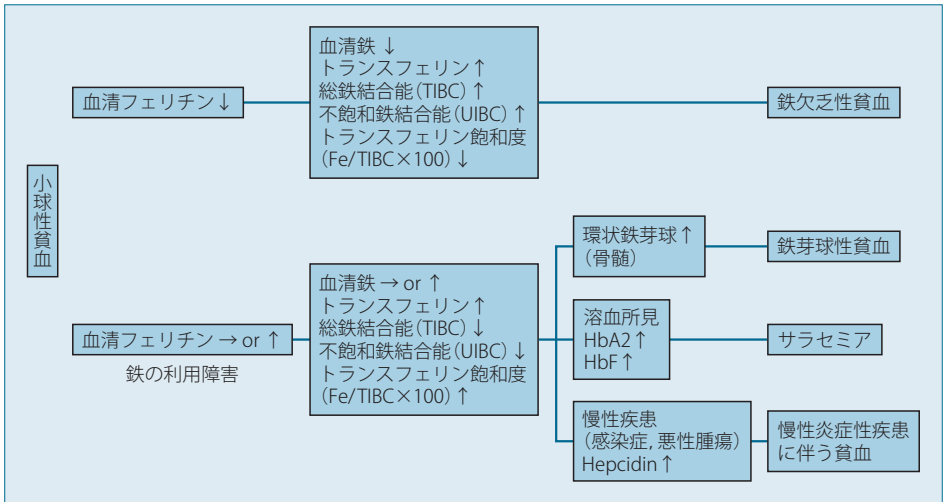


図 1-3 小球性貧血

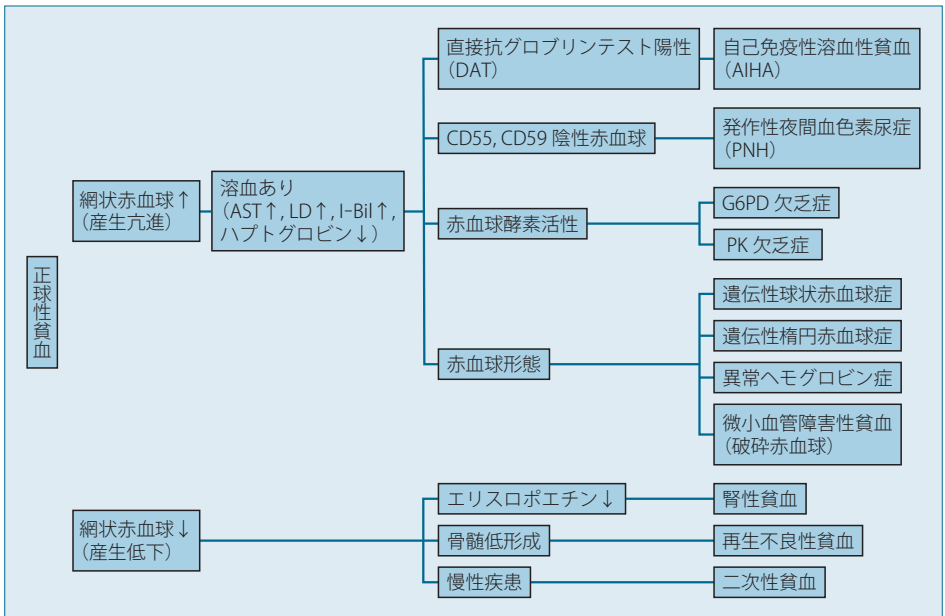


図 1-4 正球性貧血

血清フェリチンをモニターしながら鉄の過剰投与に注意をする。

鉄芽球性貧血

MCVが80 fL未満でありながら、血清鉄正常もしくは高値の時には本疾患を疑う。TIBCは変化しないが不飽和鉄結合能は低下する。骨髓検査を行って、鉄染色による環状鉄芽球の増加を確認する。骨髓塗抹標本で環状鉄芽球が全赤芽球の15%以上を占める場合、本症と診断する。

サラセミア

小球性貧血に加えて家族歴、溶血性貧血の所見を認めた場合に本疾患を疑う。血清鉄増加、フェリチン増加、不飽和鉄結合能の減少を認め、溶血所見として、AST、LD、間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下を認める。診断確定のためには、ヘモグロビン定量を行うが、 β サラセミア・メジャーではヘモグロビンFの増加、 β サラセミア・マイナーではヘモグロビンA₂の増加を確認し、 β サラセミアでは β グロブリンの遺伝子変異、 α サラセミアでは α グロブリンの遺伝子変異検索を行う¹⁾。

慢性炎症性疾患に伴う貧血

初期は正球性貧血を呈するが次第に小球性に傾く。最近、慢性炎症性疾患の機序として肝臓で産生される、鉄の吸収を負に制御するヘプシジンの増加に伴う鉄の吸収阻害と利用

障害の関与が示唆されている²⁾。

▶正球性貧血：MCV 80 ≤ ≤100(図 1-4)

正球性貧血には大球性貧血や様々な原因が含まれるが、網状赤血球の増加を伴う場合には赤血球の破壊の亢進を伴う溶血性貧血を疑う。次に溶血性貧血の原因検索のために直接抗グロブリン試験(DAT)を行い、陽性であれば自己免疫性溶血性貧血の診断となり、他の自己免疫性疾患の合併の有無の検索を行う。コココーラ尿などの溶血発作の可能性がある場合には、赤血球フローサイトメトリー検査を行い、CD55 および CD59 陰性赤血球(いわゆるPNH血球)の有無を確認する³⁾。PNH血球の増加を認める場合には発作性夜間血色素尿症と診断される。各種遺伝性赤血球あるいはヘモグロビン異常症の場合には、家族歴の他赤血球の形態異常を参考に精査を進めていく。

文献

- 1) Cohen AR, et al. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004; 14-34.
- 2) Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J Clin Invest. 2004; 113: 1251-3.
- 3) Miyata T, et al. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1994; 330: 249-55.

〈末岡榮三朗〉