

貧血

【要旨】 貧血は循環血液量の減少であり、通常はヘモグロビン濃度低下を指す。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。貧血の鑑別診断には、平均赤血球容積 (MCV)、網赤血球数、末梢血塗抹標本の観察が重要である。小球性貧血は、鉄欠乏性貧血・慢性疾患の貧血 (ACD) 以外に、サラセミアなどヘモグロビン異常も念頭におく。溶血性貧血は通常正球性貧血だが、網赤血球が著増すると大球性貧血になり得る。大球性貧血、特に白血球や血小板の減少を伴う場合、ビタミン B12・葉酸欠乏をまずは疑う。鉄欠乏性貧血・悪性貧血の併発など、複合要因の貧血にも注意する。骨髓検査が必要と判断されれば、血液専門医に相談する。

【キーワード】 MCV, 網赤血球数, 末梢血塗抹標本, Mentzer Index, 球状赤血球症

はじめに

貧血は循環赤血球量の減少である。指標となるヘモグロビン濃度 (Hb)、単位血液あたりの赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (Ht) の中では、酸素運搬能に直結する Hb が最重視される。貧血の定義は、成人女性で Hb 12 g/dL 以下または Ht 36% 以下、成人男性で Hb 14 g/dL 以下または Ht 41% 以下である。ただし臨床では、WHO 基準¹⁾ (表 1) を用いる方が合理的である (成人男性の貧血基準が異なることに注意)。

臨床症状

貧血になると、労作時息切れや倦怠感、頭重感など、組織低酸素に起因する症状がみられる (図 1)。無症状で偶然発見されることも多い。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。たとえば 1 週間で Hb が 14 g/dL から 12 g/dL へ低下 (出血や溶血など) すると、症状を自覚しやすい。一方、半年間で Hb 14 g/dL から 10 g/dL へ低下 (慢性疾患の貧血 [anemia of chronic disorder: ACD と呼ばれる] など) しても、代償機転や馴化が作用し、症状は軽い。ただし、狭心症や慢性閉塞性肺疾患など心肺疾患があると、Hb 10-11 g/dL の軽い貧血でも有症状が多い。Hb 7 g/dL 以下になると

ほとんどの患者が自覚症状を認める。貧血では代償性に心拍出量が増加するが、高じると心不全や循環不全に至り、緊急対応が必要となる。その他、朝起きにくい、首や肩がこる、夏のだるさ、学力不振など、漠然とした症状を認めることもある。なお、貧血に立ちくらみが単独でみられるのは少ない。多くは起立性低血圧などの脳貧血である。

医療面接

電子カルテを含め利便性や情報共有化を念頭に、病歴は西暦年月日を用いた時系列で記載する。「3 日前から」、「半年前から」などの記述は、論文や学会発表等にともめるべきである。特に留意すべき情報 (図 1) は、食欲、体重変化、便変化、過多月経 (無自覚も多い。「多量出血 3 日以上」または「レバーのような固まりが出る」と言えば、過多月経と判断してよい)、月経不順、妊娠、鉄剤内服歴、血尿、偏食、発熱、出血傾向、大酒家 (毎日 5 合以上の飲酒を指すが、1-2 合でも大球性貧血や葉酸欠乏を来し得る。自己申告は信用できないことに注意。)、喫煙、体重増減 (減少は悪性疾患や消化器疾患を、増加は甲状腺機能低下症など内分泌疾患も鑑別に考える)、神経症状、レイノー症状 (膠原病や発作性寒冷ヘモグロビン尿症を考える)、日光過敏症状、関節痛、検診など血液検査結果の履歴、常用薬、人種、海外渡航歴 (筆者は約 1 年間潜伏感染したマラリアを経験した。発熱を伴う場合少なくとも 1-2 年の海外渡航歴を聴取すべきと考える。)、既往歴 (特に胃切除、胆石、人工弁、発育遅れ)、家族歴 (特に貧血、胆石) である。

身体所見

皮膚、粘膜、爪 (図 1) : 皮膚、眼瞼結膜、爪、口腔・

表 1 貧血の定義 (WHO 基準)¹⁾

年齢・性別	Hb (g/dL)
6 か月以上 5 歳未満	11.0 以下
5 歳以上 12 歳未満	11.5 以下
12 歳以上 15 歳未満	12.0 以下
15 歳以上女性 (妊婦を除く)	12.0 以下
妊婦	11.0 以下
15 歳以上男性	13.0 以下

受診

- ・貧血、Hb の有意低下
- ・臨床症状：労作時息切れ・動悸、倦怠感、頭重感・頭痛、息切れ、耳鳴、めまい、狭心痛、発熱、顔色不良、立ちくらみ、視力障害、失神、朝の不調、肩こり、夏のだるさ、学力不振

医療面接

- ・食欲、体重変化、便変化、過多月経、月経不順、妊娠、鉄剤内服歴、血尿、偏食、発熱、出血傾向、大酒家、喫煙、体重増減、神経症状、レイノー症状、日光過敏症状、関節痛、検診結果履歴、常用薬、人種、海外渡航歴、既往歴（胃切除、胆石、人工弁、発育遅れ）、家族歴（貧血、胆石）

身体所見

- ・皮膚、粘膜、爪、リンパ節、肝臓、脾臓、神経系・知覚異常（末梢神経障害、深部知覚低下）、心血管系（心収縮期雑音、頸静脈コマ音）、甲状腺腫、骨叩打痛

スクリーニング検査

- ・血算検査、血液像、網赤血球数、一般生化学（AST、ALT、LD、T-Bil、D-Bil、UN、CK、Cr、TP、Alb）、鉄関連検査（血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン）、検尿・沈渣、妊娠テスト

貧血原因の確定診断

- ・貧血全般：末梢血塗抹標本観察、骨髓検査（鉄染色も含む）、消化管精査、腹部造影 CT 検査、禁酒、薬物中止、慢性疾患の貧血除外（抗核抗体、培養検査、画像検査）
- ・小球性貧血：婦人科受診、偏食是正、ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌、Mentzer Index 計算、ヘモグロビン異常の遺伝子診断
- ・正球性貧血：ハプトグロビン、LD アイソザイム、クームス試験、寒冷凝集素、クリオグロブリン、PNH 血球検査、エリスロポエチン、内分泌異常、亜鉛
- ・大球性貧血：ビタミン B12、葉酸、銅、甲状腺機能

図 1 貧血に対する検査フローチャート

頬粘膜の色調から貧血を判断する。眼瞼結膜蒼白は有名だが、貧血患者の半数は所見陰性である²⁾。特に Hb 10 g/dL 以上だとわかりにくい。また、アジア人種の貧血は皮膚蒼白化とは限らない。皮膚黄色化が進み、黄疸と間違われることも多い。なお、実際に黄疸があれば溶血性貧血を疑う。痒みを伴う黄疸なら、重症肝障害を考える。年齢不相応の白髪、舌乳頭萎縮と痛み（Hunter 舌炎）は、ビタミン B12 欠乏を疑う。鉄欠乏性貧血が続くと、抜け毛や枝毛、手指・足指の匙（さじ）状爪、Plummer-Vinson 症候群（舌炎、えん下困難、食道粘膜萎縮）が起こる。点状出血や斑状出血など出血傾向にも留意する。色素沈着があれば Addison 病を疑う。リンパ節、肝臓、脾臓：全身性リンパ節腫脹や肝脾腫があれば、リンパ系腫瘍や膠原病、感染症を疑う。ただし、貧血だけでも軽い脾腫はみられる。神経系・知覚異常：ビタミン B12 欠乏が進むと、末梢神経障害や圧痛・振動覚など深部知覚の低下・消失がみられる（亜急性連合脊髄変性症）。心血管系：心拍出量増加に伴い、心収縮期雑音が聴取される。高度貧血では、頸静脈コマ音が聴取される。臥位から立位で脈拍と血圧が大きく変化するのは急性貧血を示唆する。その他：甲状腺機能低下症（便秘、体重増加、徐脈、甲状腺腫、非圧痕浮腫など）も貧血を来す。骨叩打痛があれば、骨髓腫やがんの骨転移を疑う。

スクリーニング検査

貧血、または過去検査履歴から Hb の有意低下（通常は 2 g/dL 以上の低下を指す）があれば、原因を明らかにする。スクリーニング検査（図 1）として、血算検査（CBC）（白血球数、RBC、Hb、Ht、平均赤血球容積 [MCV=10×Ht（%）/RBC（×100万/μL）]、平均赤血球ヘモグロビン量 [MCH=10×Hb（g/dL）/RBC（×100万/μL）]、平均赤血球ヘモグロビン濃度 [MCHC=100×Hb（g/dL）/Ht（%）]、血小板数）、血液像（スクリーニング時は自動測定でもよい）、網赤血球数、一般生化学検査（AST、ALT、LD、T-Bil、D-Bil、UN、CK、Cr、TP、Alb）、鉄関連検査（血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン）、検尿（ウロビリネン体増加は溶血を支持する）・沈渣を調べる。自動血球分析装置では、通常 RBC、Hb、MCV、網赤血球割合が計測され、他の赤血球パラメータは自動計算される。妊娠の可能性があれば妊娠テストを実施する（40代の妊婦も多い）。網赤血球数は絶対数（%網赤血球×赤血球数）で評価する。可能なら、赤血球粒度分布幅 RDW（破碎赤血球症や鉄欠乏性貧血の診断に有用）や網血小板（血小板減少性疾患の鑑別に有用）も参考にする。なお、Hb は外部精度管理が行き届いているため、国内の測定機器による誤差はほぼない。正球性または大球性貧血でも鉄欠乏性貧血の合併は否定できないので、スクリーニング時も鉄関連検査の実施が

望ましい。フェリチンは鉄欠乏以外に慢性炎症の指標にも有用である。

貧血原因の確定診断

最も重要な検査は、MCV、末梢血塗抹標本の鏡検（臨床検査技師または血液専門医）、網赤血球数である。まず、MCV 値により小球性（80 未満）・正球性（80 以上 100 未満）・大球性（100 以上）貧血に分け、鑑別診断を進める（図 2-4）。通常小球性貧血は低色素性貧血（MCHC 31 未満）に、正球性・大球性貧血は正色素性貧血（MCHC 31 以上 36 未満）になる（臨床では MCH は無視してよい）。例外は球状赤血球症で、赤血球が相対的に小型球状化するため、典型例は正球性・高色素性（MCHC 36 以上）貧血となる。

末梢血塗抹標本の鏡検（図 5）も診断に大切である。小球性貧血（鉄欠乏性貧血）と大球性貧血（悪性貧血など）が併存すると、正球性貧血になり得るが、塗抹標本上 2 種類の赤血球形態がみられ、鑑別に役立つ（RDW 高値から気付くことも多い）。なお、末梢血塗抹標本の鏡検は、経験や標本の状態など一定のばらつきがある。診断に至らなければ、鏡検を繰り返し、時系列で判断する。

網赤血球は成熟血球より大きいので、網赤血球が増える（自己免疫性溶血性貧血など）と、見かけ上 MCV は増加する。白血球数、血小板数も貧血の鑑別診断に役立つ。貧血に加え、白血球数か血小板数の異常を伴う場合、骨髄検査の適応を考える。ただし、大球性貧血を伴う汎

血球減少では、ビタミン B12 欠乏、葉酸欠乏、銅欠乏をまずは除外する。国内の貧血患者は、胃癌、大腸癌など消化器悪性疾患の存在を常に念頭におく。膵癌を含め腹部悪性疾患を念頭に腹部造影 CT 検査を実施してもよい。薬物性貧血（アルコールを含む）も鑑別にあがるが、中止できない（応じない）場合も多い。2-4 週の禁酒でも血球回復は期待できるので、2 週間の禁酒か骨髄検査のいずれかを選択させるのも 1 つの方法である（実際は両方必要になることも多い）。

小球性貧血（MCV80 未満）へのアプローチ（図 2）

血清フェリチン値が低下（女性 10 ng/mL 以下、男性 20 ng/mL 以下）していれば、鉄欠乏性貧血と診断してよい。血清フェリチン値が低値でなくても、鉄飽和率（TSAT＝血清鉄／総鉄結合能）が低値（20% 未満）なら、鉄欠乏性貧血と考えてよい。TSAT 低値で血清フェリチン高値（200 ng/mL 以上）なら、慢性疾患の貧血（感染症、膠原病を含む慢性炎症、腫瘍、アルコール性肝障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患など）と鉄欠乏性貧血の合併を考える。鉄欠乏性貧血と診断されれば、出血源など原因究明に努める。消化管精査（上部消化管内視鏡検査や便潜血検査など）や、月経のある女性なら婦人科受診を勧め、妊娠も常に疑う。極端な偏食でも鉄欠乏は起こるが、実際は少ない。ヘリコバクター・ピロリ菌感染が鉄吸収障害に関与する可能性もあり、除菌療法を考慮する。慢性疾患の貧血の鑑別は難しい。他の臨床所



図 2 小球性貧血（MCV80 未満）への診断アプローチ

見と合わせ、総合的に判断する。小球性貧血で鉄欠乏性貧血と慢性疾患の貧血が否定的なら、サラセミアや異常ヘモグロビン症、無トランスフェリン血症など、先天性異常を考える。特に、輸血不要の軽症サラセミアは国内で過少評価されている可能性が高い。 β サラセミアではMCVが著減するので、Mentzer Index (MCV/RBC [$\times 100$ 万/ μ]) は通常 13 未満となる。最近の報告³⁾でも、Mentzer Index は、 β サラセミアと鉄欠乏性貧血の鑑別に関する感受性 96%、特異性 95%と良好であった。なお、サラセミアや異常ヘモグロビン症は現在外注検査で診断可能である⁴⁾。骨髓検査を実施する際は、鉄芽球形貧血を念頭に鉄染色も行う。

正球形貧血 (MCV80 以上 100 未満) へのアプローチ (図 3)

網赤血球が増加 (10万/ μ L 以上) していれば、赤血球消費亢進 (溶血, 出血, 脾機能亢進症, など) を疑う。溶血性貧血なら、ハプトグロビン, LD アイソザイム, クームス試験, 寒冷凝集素, クリオグロブリンを調べる。自己免疫性溶血性貧血など血管内溶血ではハプトグロビンは通常測定感度以下となるが、脾機能亢進症による血管外溶血では、測定感度内にとどまることが多い。発作性夜間ヘモグロビン尿症が疑われれば、CD55 や CD59 など GPI アンカー蛋白欠損の PNH 血球がないか、フローサイトメトリー法で調べる (外注検査可能)。好中球アルカリフォスファターゼ活性低下も診断の参考になる。

PNH 血球検査陽性なら、Ham 試験は省略してよい。なお、発作性夜間ヘモグロビン尿症の溶血予防にエクリツマブが有効である (2010 年保険承認)。溶血と胆石, MCHC 上昇, 発育遅れがあれば、遺伝性球形赤血球症を疑い、末梢血塗抹標本の観察により診断を確定する (形態診断が難しい場合もある。食塩水脆弱性試験, 遺伝子検査依頼も検討する)。家族歴 (常染色体優性遺伝, ただし非遺伝性もあり) も参考に。赤血球酵素異常症が疑われれば、赤血球酵素測定を考慮する。その他の赤血球形態異常症やマラリアも鑑別にあがる (図 5)。

一方、貧血に呼応した網赤血球の増加 (10万/ μ L 以上) がないと、赤血球産生低下が示唆される。腎不全があれば、エリスロポエチンを測定する。慢性疾患の貧血, 内分泌疾患 (甲状腺, 副腎, 性腺, 下垂体, 副甲状腺など), 肝疾患 (主に肝硬変), 薬物, 栄養障害も鑑別にあがる。味覚障害があれば亜鉛欠乏も考える。その場合鉄欠乏性貧血を合併しやすい。網赤血球が著減 (1万/ μ L 以下) した急性正球形貧血の場合、パルボウイルス B19 の急性感染症を疑い、皮疹や発熱が先行していないか確認する。白血球・血小板減少を伴うことも多い。通常は無治療で自然軽快する。これら 2 次性貧血が否定的, または迅速な診断が必要な場合, 骨髓検査を行う。血小板有意の低下など免疫性骨髓不全 (再生不良性貧血の大半, 骨髓異形成症候群の一部) が疑われれば, 金沢大学血液内科⁵⁾ または PNH 研究会を通じ, 微少 PNH 血球検査を依頼する。

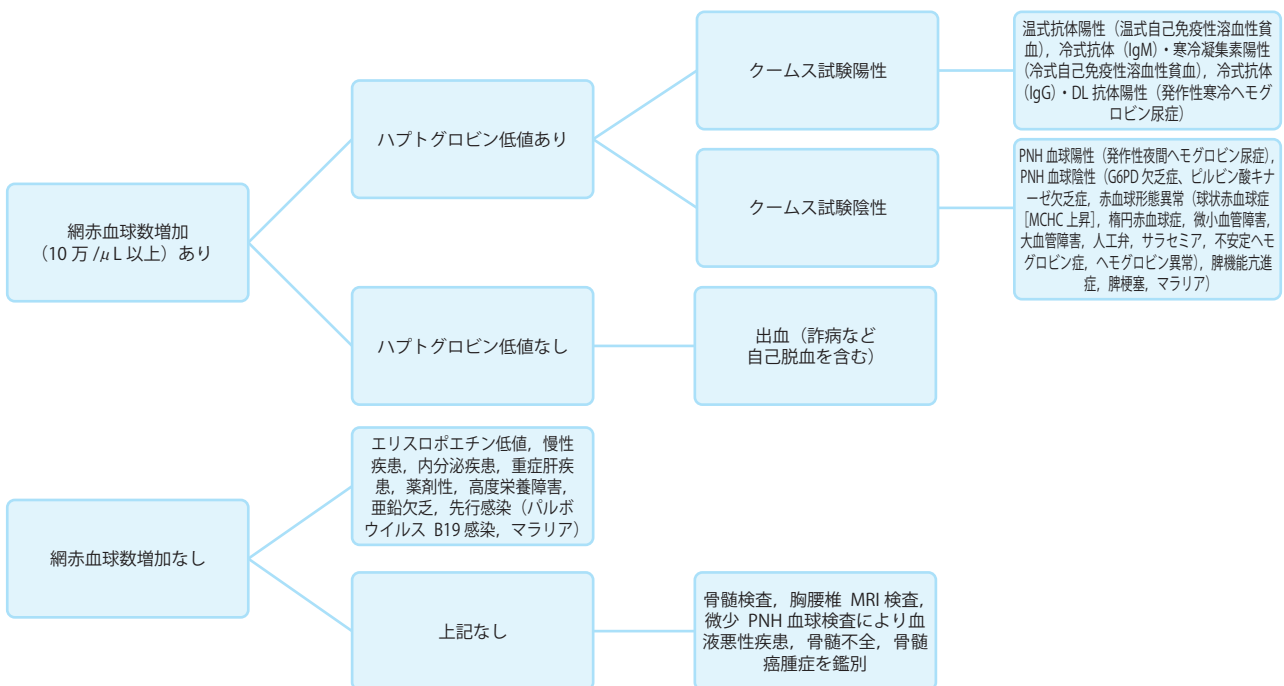


図 3 正球形貧血 (MCV80 以上 100 未満) への診断アプローチ

大球性貧血(MCV100以上)へのアプローチ(図4)

ビタミンB12, 葉酸, 銅を測定し, 不足があれば補充する。検査後なら結果が判明する前にビタミンB12, 葉酸の補充を始めてもよい。ビタミンB12欠乏は萎縮性胃炎だけでなく胃癌合併率も高いので, 上部消化管内視鏡検査は必須である。吸収不良症候群が疑われれば下部消化管内視鏡検査も考慮する。MCVが100-110で網赤血球が増加している場合, 溶血性貧血を疑う。甲状腺機能低下症では, 正球性か大球性貧血がみられる。大酒家の場合, アルコールの影響で大球性貧血となる。葉酸欠乏も合併しやすい。慢性肝疾患でも大球性貧血になりえる。これら以外では, 積極的に骨髄検査を考慮する。

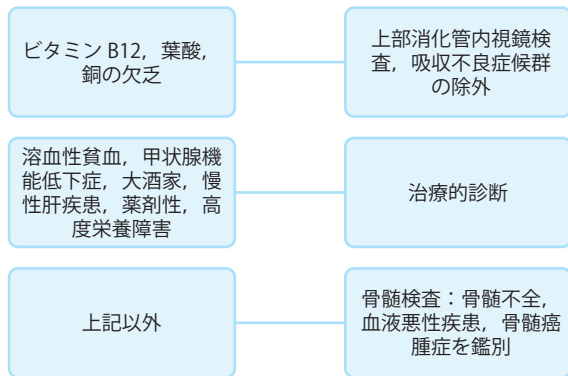


図4 大球性貧血(MCV100以上)への診断アプローチ

入院治療か外来治療の判断

貧血の鑑別診断は原則外来で進める。入院・外来治療の判断は, 貧血原因や治療内容により異なる。心不全や循環不全, 頻脈, 視力障害, 失神, 発熱, 呼吸困難など重篤な合併症・随伴症状を有する場合や, 出血や急性貧血など輸血が必要な場合, 入院精査を勧める。自己免疫性溶血性貧血などプレドニゾロン換算で1 mg/kg以上のステロイド治療が必要な場合, 入院が望ましい。ただし, 血液専門医や膠原病専門医など, ステロイド治療の経験が豊富なら, 外来でもよい。

経過観察に必要な検査

造血回復を反映する最もよい指標は網赤血球数である。特に, 赤血球材料不足(鉄・ビタミンB12欠乏など)による貧血に補充療法を行うと, 1週以内に網赤血球数の増加がみられる。ビタミンB12の場合, 時間単位で貧血改善が期待できる。一方, 自己免疫性溶血性貧血では, ステロイド治療により溶血が改善すると, 網赤血球数は減少し, クームス試験は陰性化する。クームス試験陰性化が維持できるように, ステロイドの減量をはかる。

鉄欠乏性貧血に対する鉄補充療法は, 血清フェリチン値が正常化(目安は50-100 ng/mL)するまで行う。Hb 10 g/dLを目安に, 定期的に2-3か月の鉄剤内服を繰り返すことが多い。改善を急ぐ場合, または経口鉄剤による消化器症状が強い場合, 鉄剤(溶媒はブドウ糖液を用

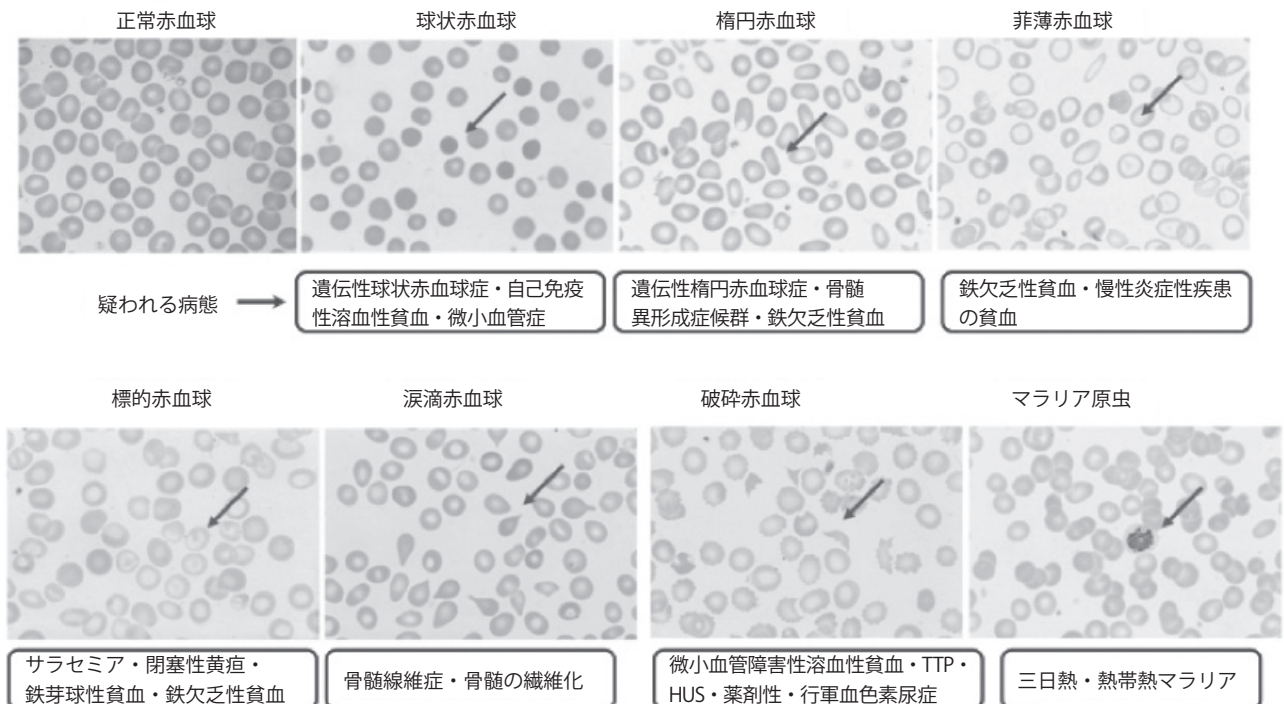


図5 末梢血塗抹標本の鏡検による診断アプローチ

いる)を緩徐に静注する(過剰投与とアナフィラキシーショックに注意)。中尾式による必要鉄投与量は、 $(2.72 \times [16\text{-Hb}] + 17) \times \text{体重 (kg)}$ mgである。ただし、体重60 kgでHb 10 g/dLの必要鉄投与量2,000 mgと、やや多いと感じる向きもある。鉄欠乏性貧血の治療適応の目安はHb 10 g/dLなので、中尾式の半分を目安に、「成人女性の鉄欠乏性貧血には鉄剤1,000 mgを静注」と記憶するのが現実的と筆者は考える。これは、鉄剤80 mg(フェジン〔商品名〕2アンプル)を週3回、4週間の投与に相当する。なお、Hb 1 g/dLの低下は、循環血液量 $5 \times \text{体重 (kg)}$ mlの喪失、 $100/\text{Hb (g/dL)}$ %減少に相当する。たとえば、体重60 kg女性の月経前後Hbが13 g/dL、12 g/dLの場合、月経による血液喪失は $5 \times 60 = 300$ mL、循環血液量の $100/13 = 8\%$ である。血液1 mLは0.5 mgの鉄を含むので、鉄150 mgを失ったことになる。これを30日で補うと1日5 mg、鉄吸収率を10%とすれば毎日50 mgと成人女性平均鉄摂取量(6 mg)の8倍の鉄摂取が必要となる。過多月経による鉄欠乏性貧血が食事療法だけで改善しないのはこのためである。

ビタミンB12欠乏に補充療法を行うと、赤血球産生亢進により鉄需要が高まるので、2-4週程度鉄剤を補充してもよい。ビタミンB12、葉酸が同時に減少している場合、葉酸だけの補充は禁忌である(ビタミンB12欠乏による神経障害が悪化する恐れあり)。ビタミンB12補充によりHbが正常化すれば、ビタミンB12濃度が低値にならないように(ビタミンB12測定用採血前にビタミンB12が投与されないように注意する)、ビタミンB12の投与間隔をあける。通常は2-4か月に1回の投与でよい。なお、ビタミンB12は原則非経口投与であるが、経口投与でも一定の効果は期待できる。

専門医にコンサルテーションするポイント

骨髄検査が必要な貧血は、血液専門医にコンサルテーションする。鉄欠乏性貧血、ビタミンB12・葉酸欠乏は、コンサルテーション不要である。輸血不要のヘモグロビン異常(サラセミアや異常ヘモグロビン症など)も、外注検査⁴⁾で診断できれば、コンサルテーションは必須

でない。血液専門医へコンサルテーションする前に、慢性疾患や内分泌疾患、肝疾患(主に肝硬変)、薬剤、栄養障害による貧血を除外することが望ましい。

保険診療上の注意

ヘモグロビン異常の遺伝子診断⁴⁾は保険適応が認められていないが、診断には必要な検査である。悪性貧血を確定診断する内因子抗体・胃壁抗体検査は保険適応外であるが、治療方針に影響しないので検査不要である。血液悪性疾患が否定できない場合、骨髄検査時にフローサイトメトリー検査を考慮する。フローサイトメトリー検査は鑑別診断に有益な検査であるが、血液悪性疾患の診断が確定していないと保険適応は認められない。確定後に、再度フローサイトメトリーのために骨髄検査を行うことは現実的ではなく改訂が望まれる。

参考文献

- 1) WHO. Worldwide prevalence on anaemia 1993-2005. Available from: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/index.html> (Accessed on 31 May 2012). 2012.
- 2) Sheth TN, Choudhry NK, Bowes M, et al. The Relation of Conjunctival Pallor to the Presence of Anemia. *Journal of General Internal Medicine* 1997; 12: 102-6.
- 3) Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, et al. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 473-5.
- 4) 福山臨床検査センター. 血色素異常症の遺伝子検査. Available from: <http://www.fmlabocom/main/jigyo/dna.html> (Accessed on 31 May 2012). 2012.
- 5) 金沢大学血液内科. PNH血球検査. Available from: <http://www.3naijp/service/index.html> (Accessed on 31 May 2012). 2012.

(高見昭良)