トピックス

II. 診断へのアプローチ

1. 貧血の鑑別診断と専門医へ紹介すべき貧血

張替 秀郎

要 旨

貧血はさまざまな疾患で認められる病態であり，日常診療で高い頻度で出会う病態である．鉄欠乏性貧血や腎性貧血などそのほとんどは，血液専門医の診療を必要としない貧血であるが，スクリーニング検査で明確な診断が得られない貧血も少なくなく，血液専門医への紹介を考慮するケースも多々ある．そのようなケースでも，専門医への紹介の前にできるだけ体系的に貧血を診断し鑑別することにより，専門医と連携がより効率的となる．

〔日内会誌 101：1913～1918，2012〕

Key words anemia, differential diagnosis, MCV

はじめに

貧血は，血液中のヘモグロビン濃度が低下した状態を指し，女性で12 g/dl以下，男性で13 g/dl以下がその診断基準である．貧血はさまざまな疾患に伴って発症するため，日常診療で極めて高頻度に遭遇する病態である．例えば，鉄欠乏性貧血は生理がある女性の20%に認められるが，この年代の日本の人口が約2,000万人であるとするすると鉄欠乏性貧血患者はおおよそ400万人存在することになる．一方，人工透析患者は約30万人とされており，従って少なくとも30万人の腎性貧血患者が存在することになる．また，関節リウマチ患者は約80万人とされており，その

多くが慢性炎症に伴う貧血を合併しているとすると，その患者数も相当なものとなる．さらに，甲状腺疾患や肝臓疾患など貧血を合併する血液疾患以外の疾患も多くある．それに対して骨髓異形成症候群の年間発症数は1万人，再生不良性貧血のそれは5,000人程度であり，血液専門医の治療が必要な貧血はごく一部である．しかしながら，スクリーニング検査で明確な診断が得られない貧血や複合的要因により発症する貧血も少なくなく，単なる貧血と考えていた症例が造血器悪性腫瘍であったりすることも経験されるため，血液専門医へのコンサルテーションを考慮するケースは日常的に多々あると思われる．本稿では，一般内科医が血液専門医との連携を効率的に行うために，貧血の病態を整理し，診

東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

Bone Marrow Failure Syndrome (Idiopathic Hematopoietic Disorders) : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: II. Approach to Diagnosis; 1. Differential diagnosis of anemia and anemia that should be referred to hematologists.

Hideo Harigae : Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

断へのアプローチを概説する。実地診療に沿って単純化した内容としているため、疾患の漏れ、例外があることはご容赦いただきたい。

1. 貧血の鑑別診断

貧血を分類するアプローチとして、原因もしくは検査値からのアプローチが考えられる。貧血を原因で大きく分けると、材料の不足、喪失・破壊の亢進、造血の低下に分けられる（表1）。材料の不足により発症する貧血として、鉄欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血、慢性炎症に伴う貧血などが、喪失・破壊の亢進により発症する貧血として、急性出血、溶血性貧血などが、造血の低下による貧血として、腎性貧血、再生不良性貧血などの造血不全症や造血器腫瘍などの腫瘍性疾患などがあげられる。検査値からのアプローチとしては赤血球の大きさmean corpuscular volume (MCV) による分け方が最もよく使われる。すなわち、小球性貧血、正球性貧血、大球性貧血である。ただし、同一疾患でも正球性を呈する場合と大球性を呈する場合があることに注意する必要がある。急性出血のように明らかに診断がつく場合を除き、臨床的には検査値から貧血の鑑別をスタートすることが多いと思われるので、本稿でもこの分け方により貧血を鑑別するアプローチをとることとする。

1) 小球性貧血

ヘモグロビン合成不全による貧血であるため低色素性貧血である。もっとも代表的な小球性貧血は鉄欠乏性貧血である。鉄欠乏性貧血の原因は、摂取の不足、需要の増大、喪失とさまざまである。一般的に、成長期、妊娠においては需要の増加、閉経前女性においては月経による生理的喪失、成人男性、閉経後女性においては消化管出血による喪失が原因の多くを占める。従って、成人男性、閉経後女性においては消化管、婦人科領域の悪性腫瘍の検索が必須である。

表 1. 貧血の分類

造血障害

腎性貧血，再生不良性貧血，骨髓異形成症候群，赤芽球癆

材料の不足

鉄欠乏性貧血，慢性炎症に伴う貧血，VitB₁₂・葉酸欠乏性貧血

赤血球の喪失・破壊

溶血性貧血，出血

また、思春期の女性の約半数は鉄不足状態にあるため、これら若い女性の場合、鉄欠乏性貧血が見つかることは珍しくない。鉄欠乏状態が続くと、まず貯蔵鉄が減少し、次に血清鉄、最終的にヘモグロビン鉄が減少し貧血が明らかとなる。従って、貯蔵鉄量の指標である血清フェリチン値はもっとも鋭敏な鉄欠乏のマーカーであり、血清フェリチン値が低下している場合は鉄欠乏状態を示している。潜在的鉄欠乏状態が、貧血へと進行する場合は、血清鉄飽和度の低下、ヘモグロビンの低下をきたす¹⁾。鉄バイオサイエンス学会のガイドラインにおける鉄欠乏性貧血の診断基準を表2に示す。

一方で、血清鉄が低下しているために鉄欠乏性貧血と間違えやすい貧血が、慢性炎症に伴う貧血である。関節リウマチなどの全身性の炎症疾患や、慢性的な感染症に伴う貧血であり、生体内の鉄は不足していないが、マクロファージなどの鉄の貯蔵細胞からの利用障害により起こる貧血である。従って、利用可能な血清鉄は低いものの、貯蔵鉄は増加しているため、鉄欠乏性貧血と異なりフェリチン値が高値である。慢性炎症に伴う貧血は初期の段階で正球性をとることが多いが、長期にわたる場合は鉄利用障害が顕著となり小球性を呈してくる。

この他、小球性貧血を呈する疾患にサラセミアがあげられる。サラセミアは世界的には最も患者数が多い遺伝性疾患であるが、日本においてはその発症頻度は極めて低い。しかしながら時にヘテロ変異症例が散見される。一般的にヘ

表 2. 鉄欠乏と鉄欠乏性貧血の診断基準

	ヘモグロビン g/dl	総鉄結合能 (TIBC) μg/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

(鉄剤の適正使用による貧血治療指針：日本鉄バイオサイエンス学会編 2009 年)

図 1. 小球性貧血のフローチャート

テロ症例は、明らかなMCVの低下を認めるものの、赤血球数はむしろ高値でヘモグロビン値は正常ないし軽度低下している場合が多い。血清鉄飽和度、フェリチン値は高値を示し、生体内の鉄は飽和している。確定診断はグロビン遺伝子の変異解析による。図1に小球性貧血の診断の流れを示す。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血に分類され、後天性鉄芽球性貧血のほとんどは骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) である。遺伝性鉄芽球性貧血はヘム合成不全により小球性低色素性貧血を呈するが、後天性鉄芽球性貧血は正球性ないし大球性貧血を呈するのが特徴である。

2) 正球性貧血

図2に正球性貧血、大球性貧血の診断の流れを示す。まず、血液疾患以外の疾患による貧血をスクリーニング検査にて鑑別する。甲状腺機能低下症、肝硬変症による貧血は大球性貧血をとることが多いので、大球性貧血の項で紹介する。一般診療においてよく診る正球性貧血とし

ては、腎性貧血があげられる。腎臓は赤血球造血における主要なサイトカインであるエリスロポエチンの産生臓器であるため、腎機能障害が進行すると貧血を呈するようになる。従って、腎性貧血では他の血球異常は認めず、貧血のみを呈する。腎機能の低下に比例して貧血は進行し、Ccr20 ml/min以下 (CKD stage 4) になると、Ht (ヘマトクリット) は 30% 以下になる。なお、クレアチニン値の上昇が軽度であっても高齢者や筋肉量が少ない患者では、見かけのクレアチニン値と比して腎機能の低下が顕著であることを考慮する必要がある。また、自己免疫性疾患による貧血は正球性貧血を呈することが多いが、その発現機序は多様である。大動脈炎症候群や微小血管炎などは炎症による貧血機序が主であるが、systemic lupus erythematosus (SLE) などでは自己抗体による破壊を中心とした貧血機序を呈することが多く、汎血球減少症を呈することも少なくない。もちろん、腎機能低下を合併している場合は、腎性貧血がその病態にかかわっていることを考慮する。これら比較的診断が容易な貧血以外の鑑別にあたっては、まず、白血球・血小板の異常の有無を確認する。その際は、白血球の異常については数だけでなく分画の異常も確認することが必須である。造血器腫瘍・転移性腫瘍による貧血は腫瘍細胞の占拠により正常造血が低下し発症するため、一般的に他の血球の異常を伴うことが多く、さらに急性白血病などの造血器腫瘍では白血球数分画に幼若球の出現を認める。従って、血球計数のみ

他の血球系列の異常を伴わず、間接型優位のビリルビン上昇、LDH(lactate dehydrogenase)の上昇、ハプトグロビンの低下などの溶血の所見が疑われる場合は、溶血性貧血の鑑別診断が必要である。家族性や特徴的な赤血球形態を認める場合は、遺伝性溶血性貧血を疑う。なお、日本においては遺伝性溶血性貧血のほとんどは遺伝性球状赤血球症であり、それ以外の遺伝性溶血性貧血はまれである。後天性の自己免疫性溶血性貧血ではCoombs試験が陽性となる。ちな

大球性貧血の代表として第一に巨赤芽球性貧血があげられることが多いが、巨赤芽球性貧血以外に大球性をとる貧血は少なくない。図3に東北大学血液免疫科の新患外来（2010年度）で認められた大球性貧血の頻度を示す。なお、このデータは大球性貧血を呈した症例のみを拾い

図 3. 東北大学血液免疫科における大球性貧血

上げたものであり、MDSや再生不良性貧血の全症例の平均MCVの値ではなく、これらの疾患で正球性貧血を呈する症例も少なからず存在することをご理解いただきたい。診断頻度として、最も多かった大球性貧血はMDSであり、巨赤芽球性貧血は20%程度であった。血液免疫科という専門診療科であるためバイアスがかかっていることは当然で、一般内科外来ではむしろ甲状腺疾患や肝疾患の頻度が高いと思われるが、少なくとも専門外来においても一般外来においても巨赤芽球性貧血の頻度が最も高いということはない。ただし、平均MCV値を見てわかるように巨赤芽球性貧血のMCVは他の貧血に比して明らかに高値でありしばしば120 fLを超えることが特徴である。また、その原因が葉酸やVit.B₁₂の欠乏によるDNA (deoxyribonucleic acid) 合成障害であることから、巨赤芽球性貧血では白血球、血小板数も低下していることが多く、無効造血による骨髓内溶血に起因する溶血の検査所見を伴う。ビタミンB₁₂欠乏と葉酸欠乏の頻度を比較すると、ビタミンB₁₂の欠乏による巨赤芽球性貧血の頻度の方が圧倒的に高い²⁾。ビタミンB₁₂欠乏による貧血には、抗壁細胞抗体・抗内因子抗体を介した自己免疫機序による悪性貧血、高齢者の萎縮性胃炎による塩酸分泌不全による貧血、

胃切除後の内因子の分泌不全による貧血、などがある。肝臓におけるビタミンB₁₂の貯蔵量は多く、胃全摘後発症までには平均して5、6年を要するとされている。巨赤芽球性貧血の患者では、末梢神経障害、舌炎、年齢不相応の白髪など貧血以外の症状が診断の一助となることがある。

血液疾患以外で大球性貧血を呈する疾患として、甲状腺機能低下症、肝硬変症があげられる。甲状腺機能低下症における貧血の発症機序として、甲状腺ホルモンの不足による赤血球産生障害、酸素消費量の低下による赤血球造血の減少などが考えられている。肝硬変における貧血の原因として、脾機能亢進、赤血球膜の脂質の異常による溶血、消化管出血、鉄や葉酸の欠乏、などがあげられる。肝硬変患者においては、貧血だけでなく血小板減少を認めることが多い。アルコール依存症においても、肝硬変症同様に栄養の不足や赤血球膜の脂質の異常などにより、大球性貧血をしばしば認める。これらの疾患が除外できる大球性貧血において、赤血球以外の血球の減少を認める場合は、造血不全症の可能性を考える。造血不全症の代表である再生不良性貧血は造血幹細胞の減少により起こる貧血であり、汎血球減少症を呈するのが特徴であるが、白血球分画に幼若球の出現は認めない。再生不

トピックス

良性貧血との鑑別でしばしば問題となる疾患が、骨髄異形成症候群である。MDSは再生不良性貧血と異なり造血幹細胞の数的異常ではなく質的異常をその原因としており、再生不良性貧血が良性疾患であるのに対し、悪性疾患に分類される。従って、再生不良性貧血では認められない血球の形態異常、幼若球の出現、染色体異常を認める。MDSの臨床経過は多様であり、軽度の血球減少のみで、進行が極めて遅いものから、急速に急性白血病に進展するものまでさまざまであり、病型や年齢に応じた治療が選択される。

2. 専門医へ紹介すべき貧血

これまで述べた診断のアプローチで診断が得られた血液疾患以外の貧血は、それぞれの領域の専門医に紹介することは言うまでもない。血液専門医に紹介すべき貧血については、一言で

いえば診断のために骨髄穿刺を必要とする貧血である。すなわち、他の血球異常を伴う貧血、他の血球異常を伴わないもののスクリーニング検査で診断が確定できない貧血である。従って、鉄欠乏性貧血を血液内科に紹介する必要はない。ただし、溶血性貧血のように骨髄穿刺をしなくとも診断がつく血液疾患の中には、専門医の診療を必要とする疾患があり、診断・治療について悩む貧血については、血液専門医への紹介を躊躇すべきではない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本鉄バイオサイエンス学会編：鉄剤の適正使用による貧血治療指針。2009.
- 2) 小峰光博：DNA合成による貧血，三輪血液病学。第3版。文光堂，東京，2006, 972-1000.