

貧血・多血症への適切な対応

日時 平成 18 年 5 月 26 日 (金)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会 なかお しんじ 中尾 眞二 (金沢大学第三内科)
ふくはら たかし 福原 敬 (市立旭川病院内科)
うえだ ともき 上田 智基 (慶應義塾大学血液内科)
おおにし まゆみ 大西真由美 (大西医院, 東京都大田区)
むた こういちろう 牟田耕一郎 (九州大学第三内科)

(発言順)

中尾 本日は「貧血・多血症への適切な対応」というタイトルで臨床の第一線でご活躍の先生方にご意見をお伺いします。貧血と多血症の各論については本特集号の中で詳述されていますので、この座談会では、実地臨床に役立つプライマリーケアを中心にお話を進めたいと思います。

大学病院で血液内科外来を担当しておりますと、患者さんを紹介していただくプライマリーケア医の先生に、もう少しこういう点に注意して欲しかったと注文をつけたくなるのがしばしばあります。また自分自身の失敗談も沢山あります。ご出席の先生方には、そういった貧血診療のピットフォールを紹介していただければと思います。

まず貧血が見つかるきっかけについてですが、頻度が高い症状や見逃されやすい症状にはどのようなものがあるでしょうか。

貧血が見つかるきっかけ

福原 頻度の高い症状として息切れ、疲れやすさ、だるさなどがあります。次に多いのが動悸です。過呼吸症候群のように呼吸が速くなる

こともあります。ただ、症状は貧血の生じる速さによりますので、慢性に経過した貧血の場合は、これらの典型的な症状はなく、何となくだるいという程度のことが多いと思います。

上田 原因はよくわかりませんが37度弱の微熱を訴えることもありますね。

中尾 確かに、自分で脱血して貧血を作る偽性貧血でも微熱はしばしばみられますね。頭痛を訴えられる方もかなりあると思いますがいかがですか。

福原 頭痛やむくみも一般の臨床家が見逃しやすい貧血症状ですね。

大西 無性に氷を食べたいと言われる方に鉄欠乏性貧血が見つかることがありますね。

牟田 私も経験しましたが、異味症ですね。貧血の強い間はガリガリ氷を食べるのですが、貧血が良くなると食べなくなります。「先生、また食べたくなった」と言ってきたら、また貧血になっていた、ということがありました。

大西 いわゆる立ちくらみを貧血と考えて来る患者さんを、「それは起立性低血圧ですよ」と片付けることがあると思いますが、本当に貧血が基礎にあって起立性低血圧を増悪させていることもありますので、注意した方が良いと思



中尾眞二氏

ます。

上田 味覚の変化も挙げられると思います。

大西 私の医院では皮膚科もやっているためか「爪が変なので貧血が心配」と言ってくる方がいます。ただ、それだけで本当に貧血が見つかることは少ないように思いますが、いかがでしょうか。

福原 鉄欠乏性貧血による匙状爪は時に見かけますが、症状の乏しい人が多いせいか、むしろ貧血に結びつけて考えている人は少ないような気がします。指摘されて初めて、ああそうなんですかと言われることが多いです。

中尾 次に貧血が疑われる患者さんの医療面接で重要なポイントを挙げていただけますでしょうか。

福原 現病歴では、自覚症がいつからどのように起こったのか、便や尿の色が変わっていないか、内服中の薬剤はないか、などを尋ねるようにしています。女性では、月経の量や期間を尋ねることが重要ですが、実際には健康な人との比較が難しいようで答えに困る方が多いですね。循環器系の薬ではときどき貧血を合併しますので要注意です。それから、自衛隊の方とかで行軍をしたり、マラソンをしたりしている人の中に行軍血色素尿症による貧血を起こす人が

いますので、運動の習慣について尋ねることも必要です。既往歴としては、消化管の手術や、慢性的な溶血に関連した胆石の既往がないか、あるいは妊娠中に貧血を言われたことがないかどうかとも聞くようにしています。

急性の貧血を起こした場合には、周りでパルボウイルスB19によって起こるリンゴ病が流行っていないかを尋ねることも重要です。何年前かに、パルボウイルスB19による一過性の急性赤芽球癆を、うちの病院だけで1年間に10数例診たことがあります。

中尾 たしか何年前に流行がありましたね。

福原 それから関節炎のような慢性の炎症性疾患の有無も重要です。最近、虫垂炎の手術既往のある患者さんで巨赤芽球性貧血を発症した例を経験しました。よく話を聞いたところ、腸が癒着していたため回腸末端を広範囲に合併切除されていたことが分り納得しました。改めて問診の重要性を感じました。

中尾 先ほどの月経過多の有無を判断するときのように聞けば良いかいつも迷うのですが、どういう聞き方が一番適切なのでしょうか。

大西 これは女性にしか分らないと思います。私は「立ち上がったときなどにドッと出血してしまうというのが何日続きますか」と聞くようにしています。普通に座っているときに腔の中に少し溜まっていた血液が立ち上がった瞬間に腹圧がかかって外に出てくることを尋ねているのです。そういう状態は普通は1日ですので、2日以上続いたり、夜用のナプキンを何度も取り替えたりする場合はかなり月経が多いと言っています。

上田 「凝血塊が出ますか」や「生理のナプキンを何個使いますか」といった聞き方でもいいのでしょうか。

大西 そうですね。あと、「昼間も夜用のナプキンを使わなければいけないことがありますか。あるとしたら何日ぐらいですか」と聞かれるのが良いでしょう。中には、「夜はおむつにしない

とダメなんです」なんていう方もいらっしゃいます。

上田 生理の周期が短い人は貧血になりやすいと言われていることが多いですが、どうでしょうか。

大西 貧血の患者さんで周期が28日より短い方というのは、私自身はあまり経験がありません。逆に周期の長い方に貧血が多い印象があります。また生理の期間が1週間以上続くために貧血が起こる方もあまりないように思います。

ヘモグロビン値と自覚症状との関係

中尾 次に、ヘモグロビン値と自覚症状との関係に触れたいと思います。この点については一般内科医と血液内科医の間で認識に開きがあるように思いますがいかがでしょうか。

牟田 再生不良性貧血のような慢性貧血の患者さんではヘモグロビンが7g/dlを切ると症状が出る例が多いようです。ただかなり個人差があって、4g/dlぐらいで初めて輸血が必要になる方もあります。

中尾 私は、いくらヘモグロビン値が低くても、歩いて病院に来るような患者さんに慌てて輸血してはいけないと他科の先生に言っているのですが、皆さんが経験された徒歩来院の患者さんでヘモグロビン値が最も低かった人の値はどのぐらいですか。

上田 私が診た再生不良性貧血の高齢女性は1.2g/dlでしたがやはり歩いて来院しました。少しヨタヨタとはしていましたが、地方で当直をしていたときに2g/dlの人が連続してきたこともありました。

福原 私も1g/dl台は何度か見たことがあります。鉄欠乏性貧血で3g/dl台の人は平気で外来に来られますね。病気だというと、「本当ですか」と疑われることもあります。

上田 高山病と一緒にですね。「高地に飛行機で急に行くと高山病で苦しいですが、あなたの場



福原 敬氏

合は山を徐々に登って行って高地順応しているような状態だから症状がないのです。でも、これは病気です」といって説明するようにしています。

中尾 やはり皆さんも1g/dl台はけっこう経験されているんですね。私も、胃の粘膜下腫瘍のためジワジワと出血していた鉄欠乏性貧血の60歳代後半の男性で1g/dl台の人を経験しています。再生不良性貧血患者さんの中には、2g/dlで前後で普通に社会生活している人がかなりあります。

次に、貧血の身体所見として普段から注意されていることにはどのようなものがありますか。

牟田 一般の貧血所見に加えて、黄疸や脾腫の有無、出血傾向の有無をみるようにしています。比較的若い貧血患者さんできれいな白髪がみられる場合には悪性貧血を疑います。

福原 舌乳頭の萎縮の有無をみることも重要ですね。

初診時の検査項目

中尾 次に、貧血が疑われる患者さんの初診時に調べておくべき検査項目についてはどうですか。

大西 一般的な診療所でいちばん多いのは鉄



上田智基氏

欠乏性貧血ですが、診療費の負担を減らすために最初の採血で血算血と血清を採っておいて、実際には血算、血液像、網赤血球だけをオーダーします。検査会社からのファックスで小球性貧血であることがわかった時点で、先に採っておいた血清を使って鉄、TIBC、フェリチンのオーダーを追加することもできます。明らかに出血源がある場合はもちろん最初から血清鉄などをオーダーします。特に網赤血球は造血能を反映しますので重要です。

上田 網赤血球やフェリチン等のオーダーは、1週間くらいまでであれば最初のサンプルを使って追加できますね。

中尾 網赤血球は本来CBCの一つですよ。他科の若い医師の中には網赤血球も測らずに貧血患者の相談に来る人がありますが、これは論外ですね。

福原 貧血を疑ったら網赤血球は必ず調べるべきですね。

上田 フェリチンの値を確認せずに貧血を見たら機械的に鉄剤を投与している方も多いと思います。

福原 僕は、恐らく問診や診察なしにフェジンを3週間静注されたためにヘモクロマトーシスによる肝機能障害を起こした胃切後貧血の症

例を経験しています。この方はB₁₂により貧血が回復後、除鉄のために瀉血をせねばなりません。貧血だということだけでむやみにフェジンを静注するのだけはやめていただきたいですね。

中尾 治療の前には基本的な鉄、B₁₂などを必ず調べる必要がありますね。初期診療における血球形態の観察についてはどうでしょうか。

牟田 赤血球が小さいときにはサラセミアが隠れていることがあります。延々と鉄を投与されていた小球性貧血患者が実際にはサラセミアだったことがありました。

中尾 標的赤血球をみることも重要ですね。血液内科では、貧血があるので骨髓穿刺をしてくださいという依頼を受けることがよくあるのですが、実際には骨髓穿刺の適応はそれほど多くないと思います。どのような場合に骨髓穿刺をすべきかに関してはいかがでしょうか。

上田 明らかに鉄欠乏が証明されている貧血の場合には骨髓穿刺は不要と思われます。2血球系統以上が減少している場合には検査した方がよいのではないのでしょうか。また治療を開始して、予想通りの治療効果が得られないときにも骨髓検査を考慮すべきだと思います。自分の経験では胃切除をした後の方に大球性貧血と汎血球減少があり、ビタミンB₁₂欠乏を疑い検査結果を待たずにビタミンB₁₂の投与をしていたところ、結果はビタミンB₁₂欠乏はなく、骨髓で再生不良性貧血と診断されたことがあります。

牟田 栄養欠乏が疑われる場合には鉄剤やビタミンB₁₂投与の反応をみてから骨髓穿刺をしても遅くないことが多いですね。骨髓標本のレビューをしていると、お年寄りの肺炎などで貧血が軽度の場合でも骨髓穿刺が行われています。骨髓異形成症候群(MDS)の存在が認知されるようになったため、骨髓穿刺が気軽に行われ過ぎていような気がします。

中尾 赤芽球癆のように骨髓穿刺が必要と思われる疾患でも実際には網赤血球数を測定する

だけで診断がつく場合がありますね。穿刺とは別に生検の適応についてはどうでしょうか。

上田 細胞密度を評価したい場合や、血球貪食症候群、リンパ腫の骨髄浸潤、多発性骨髄腫等が疑われる場合に行うとよいと思います。

福原 他には骨髄線維症やがんの骨髄転移があります。得られる情報は多いのですが、一般の内科では生検まで行われることは少ないですね。

中尾 再生不良性貧血のように骨髄細胞密度の評価が必須の疾患でも意外に穿刺しかやらないところが多いですね。次に、プライマリーケア上、重要なポイントとして輸血をするかどうかの判断基準があります。さきほど、ヘモグロビン値と自覚症状とは相関しないという話も出ましたがいかがでしょうか。

福原 やはり自覚症状が一番重要です。これは貧血がどれくらい代償されているかということだと思います。実際にはその人の生活の活動性によっても変わりますが。

中尾 とくにヘモグロビン値にはこだわらないということですね。

福原 そうですね。ただ、高齢者で高脂血症、糖尿病、高血圧などの血管系合併症のリスクがある人では、予防的に高めに維持するように輸血すべきだと思います。化学療法中の入院患者さんや再生不良性貧血患者では7g/dlくらいが目安でしょうか。

中尾 輸血のガイドラインが、だいたいそのようになっていますね。慢性貧血においては、7g/dlというのは日本人における輸血の基準というのはありますよね。

ここから少し各論に入っていきます。まず、鉄欠乏性貧血については、治療は簡単で、検査が大事だということは昔から言われていることだと思いますが、しばしば頭を悩ませるのは、若い女性でどこまで検査をしたらよいかということです。20歳くらいの女性で、いわゆる思春期の時期を過ぎた鉄欠乏性貧血の場合、婦人科



大西真由美氏

への紹介はどうされていますか。

大西 最近では、性感染症や内臓症が増えていますし、子宮頸がんの発病年齢がすごく下がっていますので、積極的に婦人科の受診を勧めるようにしています。若い女性でも女性の婦人科医であれば抵抗は少ないと思います。たいてい皆さん、婦人科は一度は診てもらった方が良く感じていらっしゃるし、一度診てもらっただけで小さな筋腫や卵巣嚢腫が見つかるということもあるからです。あと、基礎体温をつけてらっしゃらない方が多いので、つけることを勧めます。きちんと二相性になっていれば卵巣機能にはあまり問題ないと言えますし、婦人科受診の際、有用な情報になるからです。

牟田 最近の若い女性の中には、ポテトチップスやつまみだけでまともな食事を摂っていない人もありますね。若い女性の場合、消化管の検索はどうされていますか。

大西 便潜血まではとりあえず調べるようにしています。

福原 18歳の鉄欠乏性貧血の女性で2回調べた便潜血の1回が陽性であったため大腸鏡をしたところS状結腸にかなり大きなポリープ癌が見つかったことがありました。やはり油断してはいけないと思います。



牟田耕一郎氏

上田 痔があると判断に困ることがありますね。痔があっても、貧血の真の原因は他の部位の出血ということはありませんよね。

大西 うちのクリニックでは、肛門部からの出血や痛みがある場合、肛門鏡で観察するようにしています。

中尾 若年女性でも、女性の婦人科医を見つけておいて診てもらうことが大事ということですね。消化器症状のため鉄剤を飲めない患者さんの場合、治療はどうされていますか。

牟田 僕は、子供用のシロップ製剤（インクレミンシロップ）を試してみます。

二次性貧血

中尾 次に二次性貧血に話題を移します。とくにこういうタイプの二次性貧血で苦勞してたという経験はありますか。

牟田 いわゆる炎症性貧血やがんの貧血などの anemia with chronic disorders の中で、65 歳以上でいちばん頻度が高いのは悪性腫瘍で 1/4 くらいを占めます。次が感染症、リウマチなどの炎症性疾患、腎機能障害という順番になります。したがって貧血のお年寄りを見たらまずは癌を念頭に置く必要があります。

高齢者で最近多いのは多発性骨髄腫に伴う貧血です。蛋白分画までルーチンでみることは少ないと思いますが、膠質反応や血清総蛋白だけでも測っておくと鑑別の役に立ちます。

中尾 次に比較的頻度の高い巨赤芽球性貧血についてはどうでしょう。

上田 原因検索のために、胃の症状や手術の既往の有無、飲酒量、食事などまず話を聞くことが大切だと思います。症状としては舌のびらんや神経症状等も認めます。

大西 病院では一般的になっていると思いますが、半日で 30 人以上の患者さんが来る診療所では、初診の患者さんに手術の既往を尋ねる問診票をあらかじめ書いておいていただくのが大事な情報を聞き漏らさないために有効だと思います。

福原 巨赤芽球性貧血の人の中に床が波うっているのだというようなことを言われることがあります。歩いてると、床が凸凹しているような感じがするというような、神経症状なのかもしれません。

上田 悪性貧血の治療は一般的にビタミン B₁₂ の筋注ですが、内服でも多めに長期間続ければ効果があると本によっては書いているものがありますが、どうでしょうか。

中尾 筋注を嫌がる人では、ビタミン B₁₂ を多めに内服してもらっただけでも効果がありますね。

福原 僕は、治療の最初は筋注でいって、飽和されたあとは内服してもらうようにしている人もいます。時々血液を調べて、減ってくるようなら筋注を追加します。胃切除後の患者さんについては手術された外科の先生がフォローしていただきたいですね。

中尾 次に、栄養欠乏ではなく、造血能の低下が疑われる場合に、骨髄穿刺前に行う検査としては何か注意されていることはありますか。

福原 先ほどから出ていた網赤血球に加えて LDH 値や白血球の形態に注意しています。単球の比率が増加しているかどうか、大顆粒リンパ

球が増えていないかどうかも重要です。

中尾 造血能が低下している患者さんに対して、外来治療としてどのくらいのことができるかという点についてはいかがですか。

牟田 毒性がない治療としてビタミンK2があります。鉄芽球性貧血の中にこの治療だけで輸血が不要になった例を経験しています。高齢者では骨粗鬆症のある方も多いので、試みて良い治療ではないかなと思います。

中尾 再生不良性貧血や低リスクMDSの一部に対する外来治療には蛋白同化ステロイドとシクロスポリンなどがありますが、何か工夫されていることはありますか。

牟田 MDSの中に、目的のはっきりしない副腎皮質ステロイドが投与されている例があります。標準的な治療方法ではありませんので、やはり治療を開始する前に専門医に紹介していただきたいと思います。

福原 20歳代のMDSの患者さんで、PNH型血球が陽性であったためシクロスポリンを外来で投与し続けたところ、3、4カ月までは全く反応がなかったのですが、6カ月目ぐらいから血小板がジリジリと上がってきた例がありました。再生不良性貧血でもシクロスポリンが効いてくるまで半年から1年近くかかった例もあるので、このような免疫抑制療法では長期間経過をみる必要があるという印象を持っています。

中尾 最近では微少PNH型血球の意義を理解して下さる先生が増えて、全国から毎月30件以上の依頼があります。これまで輸血するしかなかった高齢患者さんの中に、シクロスポリンで劇的によくなった方の話をしばしば耳にします。

福原 たしかに効く症例がありますね。

中尾 シクロスポリンは少量で長期間投与するという意味では安全性の高い治療ですので、PNH血球検査が陽性であれば是非やっていただいたほうがよいと思います。

溶血性貧血

中尾 次に溶血性貧血に触れたいと思います。日本では後天性の溶血性貧血ということになると思うんですが、これが疑われた場合、初診時にやっておくべき検査としてはどのようなものがありますか。

大西 黄疸がみられた場合には、総ビリルビン、CBC、網赤血球、LDHなどをチェックします。自己免疫の関与が強そうと思ったら、膠原病のスクリーニングとして抗核抗体を調べることもあります。

あとお伺いしたかったのは、PNHが強く疑われる場合にGPIアンカー膜蛋白の検査はすぐにやるべきでしょうか。

中尾 PNH型血球を検出するためのフローサイトメトリーは保険で認められていますので、PNHが疑われた場合には、できるだけ早く調べられた方が良いです。朝起きたときだけ尿の色が濃いというような人の場合には外注の検査で十分ですので、是非施行された方が良いと思います。他に、疾患の頻度からするとクームス試験は初診の段階で一応やっていた方がいいと思います。

大西 診療所の場合は、外注の会社に検体を出す過程で血液が固まってしまうことがあります。寒冷凝集素症のように温度管理をしないといけない場合は開業医さんでは難しいですね。

上田 溶血性貧血の中には血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)や溶血性尿毒症症候群(HUS)のように緊急の治療を必要とする例が隠れていることがありますので注意が必要だと思います。

多血症のプライマリーケア

中尾 貧血の話はこれくらいにして、次に多血症のプライマリーケアについてお話をしたいと思います。多血症の患者さんを診たとき

に、専門医に紹介する前にここまで検査しておいてほしいというものは何でしょうか。

上田 プライリーケアの段階では喫煙やストレスの有無を含めた既往歴をきちんと採ることが一番大事だと思います。あとは身体所見で低酸素血症を疑わせる状況がないか、睡眠時無呼吸症候群らしい容貌がないか等にも注意が必要です。可能であればエリスロポエチンや動脈血酸素分圧も測っていただきたいですね。ただし、動脈血ガス分析は診療所では難しいかもしれません。

牟田 喫煙によってヘモグロビンが20g/dlくらいあった患者さんが他院で真性多血症と診断されてハイドレア®を使われていた例がありました。化学療法を行う前に専門医に紹介する必要がありますか。

上田 エリスロポリチンを測って特に異常なく、ヘモグロビン値が18g/dlを超える場合には、専門医に紹介していただいた方が良いと思います。

中尾 プライマリーケア上の注意点をいくつかあげていただきましたが、真性が二次性かを区別する上での最近のトピックスにJAK2の突然変異があります。真性多血症ではほぼ100%に見られるということですが、これについては牟田先生いかがでしょうか。

真性が二次性か、JAK2の突然変異

牟田 僕はもともと赤血球造血を調べていて、留学中も米国バンダビルト大学のクラントツ先生の下で、真性多血症の患者さんの赤芽球前駆細胞を調べていました。真性多血症の赤芽球前駆細胞ではエリスロポリチンやSCFに対する反応性が亢進していることが分っていました。その理由を彼の研究室はずっと探していたのですが、その答えがJAK2のミューテーションだった訳です。本来はJAK2の機能を抑えるところに、よりによってミューテーションが起こるので、

ジャック2のキナーゼの活性が上がっちゃってる。それが結局、エリスロポリチンのシグナルの下であって感受性を亢進させている。これがわかったのが去年で、「ニューイングランドジャーナル」や「ネイチャー」などにワーッと論文が出ました。その頃クラントツさんと会う機会があったのですが、これはすごく悔しがってました。

中尾 JAK2の変異の有無は、今ではPCRを使って簡単にスクリーニングできますね。

牟田 これまでの真性多血症診断は、群盲象をなでるじゃないですけど、状況証拠に基づいていました。JAK2の変異を調べることによって積極的に診断できるようになった訳です。

中尾 プライマーで2種類作ってPCRをかけるだけです。スクリーニングは非常に簡単です。ただし、院内でDNA検査が行えるところであれば現時点では自費診療になります。

大西 最近では診療所を受診する患者さんの意識も変わってきており、保険適応外の検査であっても、意義が大きいことを説明すると、自費であっても検査したいという方が多くなりました。外注検査で可能であれば行う機会があると思います。

多血症の治療

中尾 最後に多血症の治療はどのように行っておられますか。

福原 真性多血症では基本的には瀉血を行います。男であれば400ml、女性や小さい患者さんでは200mlずつ頻回に採るようにしています。血管が細くて瀉血ができないとか、瀉血をきっかけに倒れてしまうような人にはハイドロキシウレアを使います。高齢の方では少量のブスルファンを使っている人もいます。

牟田 高齢の方では瀉血よりハイドロキシウレアのほうがいいと思います。肝障害があったために抗がん剤を使わず、瀉血で様子をみたくところ、血小板が増えすぎて筋肉内出血で苦労し

た例がありました。このため血小板が多い例に対しては特にヒドロキシウレアを使うようにしています。

福原 血小板が50万を超えている場合には、骨髄線維症を予防できるかもしれないという期待もあってヒドロキシウレアを使おうかなという気になります。

中尾 アメリカ血液学会の治療ガイドラインでは、治療の開始基準が従来より少し甘くなっていて、血小板が150万以上か、あるいは血栓症や出血の合併症があった場合に治療を開始し、高齢者は基本的にはヒドレア[®]、あるいはアナグレライドとなっています。若年者においては催奇性の問題があるのでインターフェロンということになっていますね。

牟田 低用量のアスピリンも一応いいかもしれないということにはなっていますね。

上田 脳梗塞の予防に効果はあるのでしょうか。

福原 真性多血症では血小板数が100万を超えることは少ないのであまり使うことはないの

ですが、本態性血小板血症で100万を超えたら使うことにしています。

牟田 真性多血症でも血小板が少なくなってきたときの方が出血症状が軽くなって、多くなるとひどくなることがあるので、血小板数と出血症状は相関するように思います。

福原 血小板が多い例にはヒドロキシウレアを使っていくほうがいいだろうということですね。

中尾 どうもありがとうございました。最後に強調しておきたいことがありましたらお願いします。

上田 まとめるとフェジンとヒドロキシウレアを使う前に専門医に紹介していただきと(笑)。

牟田 紹介されてくる先生が網赤血球を測っているのを見ると渋いなと思いますね。まだけっこう少ないと思いますよ。

福原 中尾先生が言われた網赤血球をもっと大事にするというのは強調したいところですね。

中尾 長時間どうもありがとうございました。