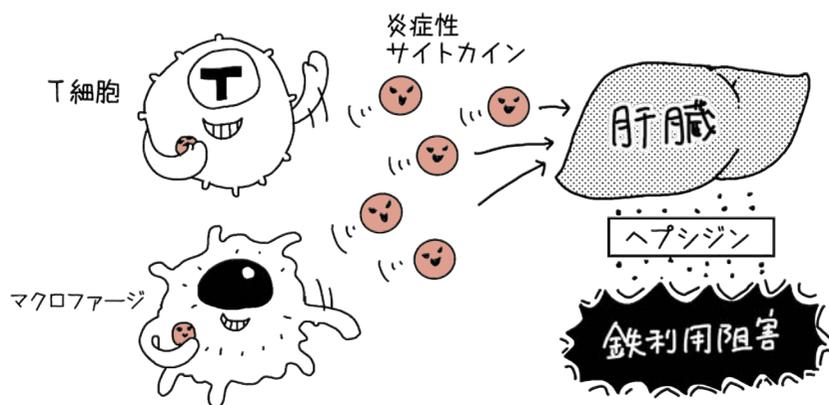


ACD (慢性疾患に伴う貧血) とヘプシジン

- 慢性疾患に伴う貧血を ACD と呼ぶ。
- 基礎疾患は感染症、自己免疫疾患、炎症性腸疾患、がんなどである。
- 炎症性サイトカインの過剰産生と、鉄の利用を妨げるヘプシジンにより貧血が起こる。

- 慢性感染症、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、がんにおいて、しばしば原因が特定できない正球性または小球性貧血を合併する。このような慢性疾患に伴う貧血を **ACD (anemia of chronic disease)** と呼ぶ。
- ACD の主な原因は**炎症性サイトカイン**であることが明らかになっている。ACD では、慢性炎症によって活性化された**T細胞**と**マクロファージ**から、IL-1、IL-6、IFN- γ 、TNF- α が過剰に分泌される。
- IL-6 は肝臓に働き、**ヘプシジン**という蛋白質の産生が増加する。**ヘプシジン**は、マクロファージにある貯蔵鉄の放出と腸管からの鉄吸収を抑えるため、鉄欠乏性の小球性貧血となる。
- その他のサイトカイン (IL-1、IFN- γ 、TNF- α) は腎臓のエリスロポエチン産生を抑制し、骨髄の赤血球造血が低下する。また、マクロファージが活性化して赤血球を壊すので、赤血球の寿命が短くなり正球性貧血となる。

過剰なサイトカインが諸悪の根源



診察のポイント

- 基礎疾患に慢性炎症があるため、**発熱**と**炎症反応**（血沈、CRP）高値を示す。貧血は軽度であることが多いが、消化管出血を伴う炎症性腸疾患による ACD では、輸血を必要とする重度の貧血になることもある。

検査

- 血清ヘモグロビン低値と血清フェリチン高値より、ACD と診断できる。**正球性貧血のことが多いが、小球性になることもある。**TIBC (総鉄結合能)**は、**鉄欠乏性貧血で高値、ACD では正常または低値となる。**

鑑別診断

- ACD と鉄欠乏性貧血は合併することもあり、時に鑑別診断は難しい。
- 例えば、関節リウマチで正球性貧血をみた場合、便潜血陰性で消化管出血を否定したのち、血清鉄と TIBC が低値、フェリチン高値より ACD と診断する。一方、子宮筋腫による鉄欠乏性貧血では、血清鉄とフェリチンが低値、TIBC が高値を示す。
- 潰瘍性大腸炎では ACD と鉄欠乏性貧血を合併するので、血清鉄と TIBC が低値でも、出血により貯蔵鉄が喪失すればフェリチンは上昇せず正常値となりえる。このように鑑別診断は時に難しい。

治療

- ACD の治療は、基礎疾患を対象にする。例えば、感染症と膠原病の治療を行えば、ACD は改善する。
- 海外では、体内で不足しているエリスロポエチンの投与が行われることがあるが、国内では適応外である。鉄利用障害の原因であるヘプシジン経路を抑える、新しい ACD 治療薬の開発が期待されている。

専門医に紹介するタイミング

- ACD による貧血は比較的軽度であり、経過観察できる。基礎疾患の種類と重症度により、専門医を紹介する。

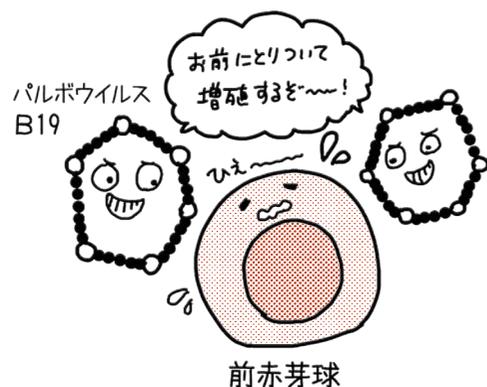
赤芽球だけ消えた

- 赤芽球癆は、正球性正色素性貧血、網状赤血球と骨髓赤芽球の著減を特徴とする。
- 後天性赤芽球癆は、特発性と基礎疾患を有する続発性に分けられる。
- 続発性には、胸腺腫、リンパ系腫瘍、薬剤、ウイルス感染症（ヒトパルボウイルス B19）、膠原病などがある。

- ◆ **赤芽球^{ろう}** (pure red cell aplasia : **PRCA**) は、文字通り赤芽球だけ消える不思議な病気である。先天性はダイヤモンド・ブラックファン貧血、後天性には原因不明の特発性と続発性がある。
- ◆ 内科医が診る赤芽球癆は後天性であり、正球性正色素性貧血、網状赤血球と骨髓赤芽球の著減を特徴とする。発症率は人口 10 万人あたり 0.3 人と、再生不良性貧血の 7% を占める稀な疾患であり、性差はない。
- ◆ ジェネラリストに有名なのは、**ヒトパルボウイルス B19** の初感染と**薬剤性** (フェニトイン、イソニアジド、アザチオプリン) による急性赤芽球癆である。
- ◆ 慢性化しやすい後天性赤芽球癆の約 3 割に、**胸腺腫**またはリンパ系腫瘍 (大顆粒リンパ球白血病、悪性リンパ腫) を合併する。慢性に経過する後天性赤芽球癆は難病に指定されている。
- ◆ 特発性赤芽球癆の生命予後は 10 年生存率が 9 割と良好である。

診察のポイント

- ◆ 主な症状は貧血 (息切れ、立ちくらみ、疲れやすさ) であり、後天性赤芽球癆に特異的な臨床所見はない。



伝染性紅斑 (リンゴ病)



検査

- ◆ Hb < 10g/dL の正球性貧血、網状赤血球 < 1%、骨髓赤芽球 < 5% (特発性後天性赤芽球癆の診断基準)。白血球数と血小板数は正常である。
- ◆ **ヒトパルボウイルス B19-IgM 抗体**、体部 CT 検査 (胸腺腫、悪性リンパ腫の検索)、抗核抗体。

鑑別診断

- ◆ ヒトパルボウイルス B19 の初感染は、発熱、赤芽球癆に加えて、血清ヒトパルボウイルス B19-IgM 抗体が陽性であれば診断がつく。
- ◆ 約 2 割に合併する胸腺腫は、胸部 CT または MRI 検査にて診断する。
- ◆ 薬剤性の被疑薬はアザチオプリン、フェニトイン、イソニアジドが有名であるが、抗菌薬、エリスロポエチン製剤の報告もある。
- ◆ 女性患者では、膠原病の有無を検索する。

治療

- ◆ ヒトパルボウイルス B19 感染による急性赤芽球癆は、数週間以内に自然軽快する。薬剤性は被疑薬中止後、4 週間以内に貧血が改善する。例外として、エリスロポエチン製剤に対する自己抗体による続発性は遷延する。
- ◆ 原因不明の特発性は**シクロスポリン**で治療を行う。
- ◆ 胸腺腫に伴う赤芽球癆に対して胸腺摘出を行っていた時代もあったが、有効性が低いことが判明し、近年は免疫抑制剤 (シクロスポリン、副腎皮質ステロイド) が選択されている。シクロスポリンの有効率は約 8 割と高く、ステロイドよりも良好である。
- ◆ **大顆粒リンパ球白血病**は、名前は恐ろしいが慢性に経過する疾患で、10 年生存率は 9 割と高い。赤芽球癆合併例は免疫抑制剤により治療する。

専門医に紹介するタイミング

- ◆ 急性の経過をとるパルボウイルス B19 感染、薬剤性はジェネラリストが対応できる。特発性赤芽球癆はシクロスポリンに対する反応性が高く、免疫抑制剤の処方慣れているジェネラリストであれば診療できる。
- ◆ 悪性リンパ腫、大顆粒リンパ球白血病、胸腺腫の合併例は、血液専門医を紹介すると良い。

急激な経過をとる血球貪食症候群

- 緊急対応が必要な血液疾患の1つである。
- 高サイトカイン血症による発熱と汎血球減少が特徴。
- 基礎疾患として悪性リンパ腫、ウイルス感染症、膠原病が多い。

- ◆ **血球貪食症候群** (hemophagocytic syndrome : HS) には先天性と後天性がある。後天性は、ウイルス感染 (**EBウイルス**、**CMV** など)、悪性リンパ腫、膠原病 (**成人発症 Still 病**など) が原因となる。
- ◆ 高サイトカイン血症により活性化したマクロファージが血球を貪食し、汎血球減少をきたす。約1割は重症化し、肝障害、DIC、多臓器不全により死亡する。別名**マクロファージ活性化症候群**、海外では hemophagocytic lymphohistiocytosis : HLH と呼ばれる。
- ◆ 基礎疾患の種類により、ウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated HS : VAHS)、リンパ腫関連血球貪食症候群 (lymphoma-associated HS : LAHS) とも呼ばれる。

診察のポイント

- ◆ 発熱、脾腫、血球減少、肝障害を特徴とする。38°Cを超える発熱のため、体力を著しく消耗する。重症例では肝障害が進行して黄疸を来し、血小板減少とDICを合併すると全身に**皮下出血斑**を認める。

検査

- ◆ 発熱、血算 (2系統以上の血球減少を認める)、凝固検査、血清フェリチン高値、sIL-2R 高値、高トリグリセリド血症、低フィブリノーゲン血症、骨髓検査 (マクロファージによる血球貪食像)、各種ウイルス検査 (EBV, CMV)、造影CT検査 (悪性リンパ腫の有無を確認)。

鑑別診断

- ◆ **不明熱**の精査で紹介されることが多い。38°Cを超える発熱が続き、膠原病、感染症 (感染性心内膜炎、膿瘍)、がん (悪性リンパ腫) の鑑別診断を進める中で、汎血球減少症と肝障害が急速に進行することで気が付く。その際、血

清フェリチン値 > 500ng/mL、sIL-2R > 2,400 IU/mLが目安となる。

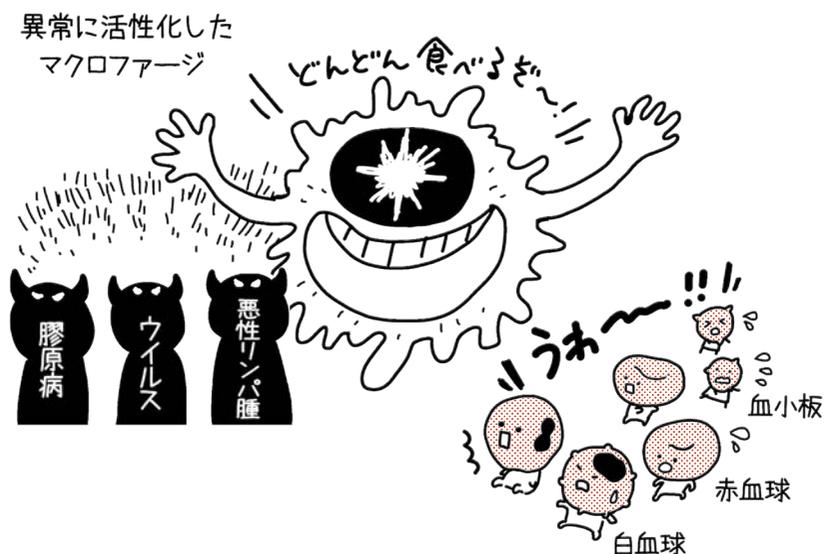
- ◆ **骨髓穿刺**を行い、塗抹標本でマクロファージによる血球貪食像を確認して血球貪食症候群と診断する。血球貪食像が見つからなくても、他の検査値を参考に臨的に血球貪食症候群と診断して治療を開始して良い。

治療

- ◆ 基礎疾患の治療に加えて、副腎皮質ステロイド (ステロイドパルス療法)、輸血 (赤血球、血小板、新鮮凍結血漿) を行う。
- ◆ 重症例に抗がん剤のVP-16、免疫抑制剤のシクロスポリンとステロイドを併用することもある (いずれも保険適応外)。LAHSは原疾患の悪性リンパ腫に対する化学療法 (例: R-CHOPレジメン) を行う。
- ◆ 家族性HLHの根治療法は造血幹細胞移植であるが、アメリカではIFN- γ に対する抗体医薬が実用化されている。

専門医に紹介するタイミング

- ◆ 重症度と基礎疾患の種類により判断する。VAHSと成人発症 Still 病による血球貪食症候群はステロイドパルスが基本なのでジェネラリストが対応できる。
- ◆ LAHSは悪性リンパ腫に対する抗がん剤が必要となるため、血液専門医を紹介する。



緊急事態！末梢血に芽球が出現

- 末梢血に芽球が出現したら急性白血病を疑う。
- 血小板減少を伴えば、さらに急性白血病の可能性が高い。
- 骨髄異形成症候群、骨髄線維症、がんの骨髄転移でも芽球を認める。

- ・採血検査後、検査部から「芽球が出ています」と電話を受けたら急性白血病を疑う。芽球とは未熟な骨髄細胞のことであり、骨髄中の割合は健常人では5%未満であるが、急性白血病では20%以上となる。
- ・末梢血に芽球が出現するのは異常事態であり、急性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、がんの骨髄転移の鑑別診断を速やかに進める。

診察のポイント

- ・急性白血病であれば、貧血症状（労作時の動悸と息切れ、立ちくらみ、全身倦怠感）、出血症状（紫斑、鼻血、口腔内出血、不正性器出血）と感染症による発熱を認めることが多い。表在リンパ節と脾臓の腫大があれば、急性リンパ性白血病を疑う。
- ・骨髄線維症は貧血に加えて、脾臓腫大による腹部膨満感と食欲低下を認める。進行例では脾臓が臍部に達し、触診で脾臓の末端を触れず見落とすこともある。このため、OSCEで習ったように臍下から上に徐々に手をずらして触診する必要がある。巨大な脾臓は時に梗塞を起こし、発熱と腹痛で診断がつく。
- ・固形がんの骨髄への転移を骨髄がん腫症という。原発巣として肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、前立腺がんを疑い、問診と診察を行う。



検査

- ・血液検査（百分率）、顕微鏡による末梢血塗抹標本（ギムザ染色、ペルオキシダーゼ染色）、血液凝固検査、生化学、sIL-2R、骨髄検査（穿刺、生検）。
- ・検査会社によっては、芽球は「異常細胞」と表記されることがある。

鑑別診断

- ・芽球のフローサイトメトリー（表面抗原検査）を外注すると、結果判明まで数日かかる。可能であれば院内でペルオキシダーゼ染色を行い、顕微鏡で芽球の形態を確認し、急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病を鑑別する。
- ・minor bcr-abl 融合遺伝子（フィラデルフィア染色体）は急性リンパ性白血病の1割に陽性となる。
- ・骨髄検査で芽球が20%以上であれば急性白血病と診断する。前白血病と呼ばれる骨髄異形成症候群（MDS）の芽球は20%未満となる。
- ・骨髄生検で上皮がんの転移があれば骨髄がん腫症、コラーゲンの増加があれば骨髄線維症と診断する。末梢血中に赤芽球と芽球が出現する状態を白赤芽球症と呼び、骨髄がん腫症と骨髄線維症に特徴的な所見である。
- ・急性骨髄性白血病と異なり、急性リンパ性白血病では表在リンパ節と脾臓の腫大、sIL-2Rが高値を示すことが多い。

治療

- ・急性白血病は化学療法により治療する。再発・難治例は、HLA一致ドナーが見つければ造血幹細胞移植を検討する。
- ・骨髄がん腫症は基礎疾患の治療と支持療法（骨痛に対するモルヒネ製剤、輸血）が中心となるが、生命予後は不良である。骨髄線維症は輸血による貧血症状の改善と、抗がん剤（JAK阻害薬ルキソリニチブ）、局所放射線治療により脾臓の縮小効果を期待できる。

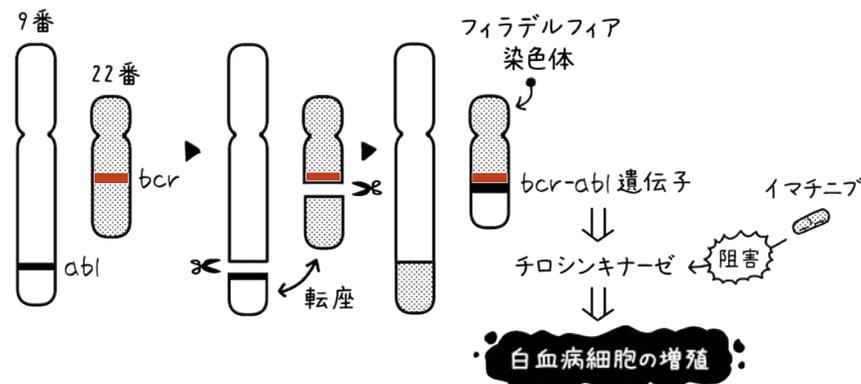
専門医に紹介するタイミング

- ・急性白血病は急激な経過をとりえる致死性疾患であり、速やかに血液専門医を紹介する。骨髄がん腫症については、原発巣の専門医と連携するが、骨転移をしていると化学療法や手術の適応はなく、緩和医療になることが多い。
- ・骨髄線維症は希少血液がんであり、約半数が急性白血病に進展することから、診断がついたら血液専門医に紹介する。

幻のポケモン？ 好塩基球増多症

- 無症状で見つかる好塩基球増多症は、慢性骨髄性白血病を疑う。
- 骨髄検査をしなくても末梢血の遺伝子検査で診断がつく。
- 内服薬（チロシンキナーゼ阻害薬）で9割が治る。

- ◆ 好塩基球が増えている患者にお目にかかることは滅多にないが、その場合はレアな疾患である慢性骨髄性白血病（CML）を疑う。
- ◆ CMLはPh（フィラデルフィア）染色体異常によるbcr-abl遺伝子が、がん細胞の増殖を刺激して発症する。Ph染色体は、1960年にフィラデルフィア州にあるペンシルバニア大学の大学院生と、上司にあたるがんセンターの病理医により発見された。



- ◆ CMLは真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症と同じく、慢性骨髄増殖性腫瘍に分類される。
- ◆ 昔は骨髄移植以外に良い治療法がなく、5年ほどで急性白血病に進展して命を落とす怖い病気であった。2005年にチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブ（グリベック®）が登場し、9割が外来治療で天寿を期待できるようになった。

診察のポイント

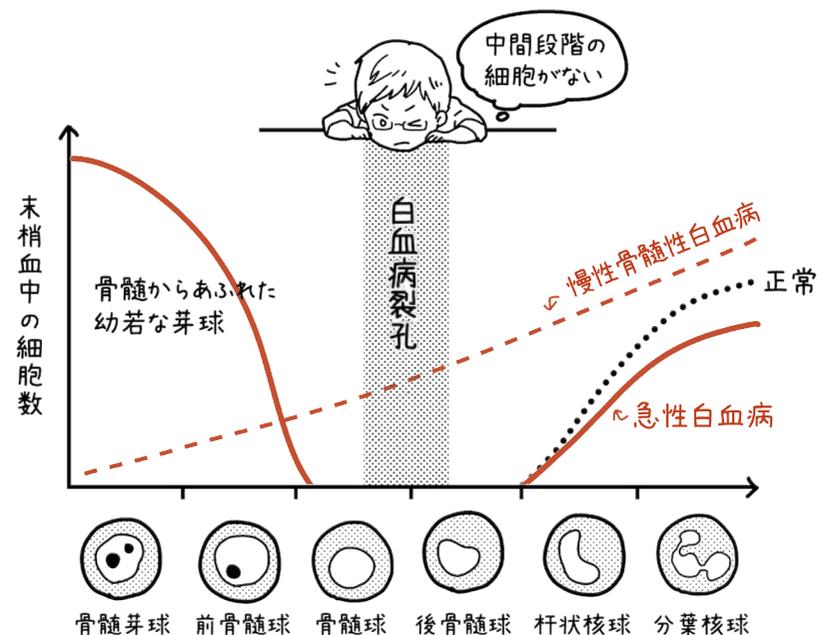
- ◆ 慢性期のCMLには症状がない。そのため健康診断やかかりつけ医の検査で偶然見つかることが多い。急性白血病（感染症による発熱、貧血による息切れ、血小板減少による出血傾向で救急受診する）とは臨床経過が大きく異なる。

検査

- ◆ 血算と血液像（百分率）の再検査に加え、LDH、末梢血のPCR遺伝子検査を提出する。bcr-abl陽性であれば、CMLと確定診断する。
- ◆ 貧血または血小板減少がある場合、急性白血病に移行している可能性が高く、骨髄検査を行う。骨髄中の芽球が20%以上であれば、急性白血病と診断する。
- ◆ 好中球顆粒のアルカリフォスファターゼ染色によるNAPスコアが低下するとされているが、遺伝子検査が普及しており、提出は不要である。

鑑別診断

- ◆ CMLでは好塩基球が10%以上に増えることがある。好中球主体の増加であること、未熟な芽球に加えて、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、分葉核球と各段階の白血球が増加していることが最大の特徴である。
- ◆ これに対し白血病裂孔（下図）は急性白血病に見られる検査所見で、未熟な芽球が著しく増え、中間段階の細胞はなく、成熟した分葉核球が存在する状況である。



不明熱の鑑別診断

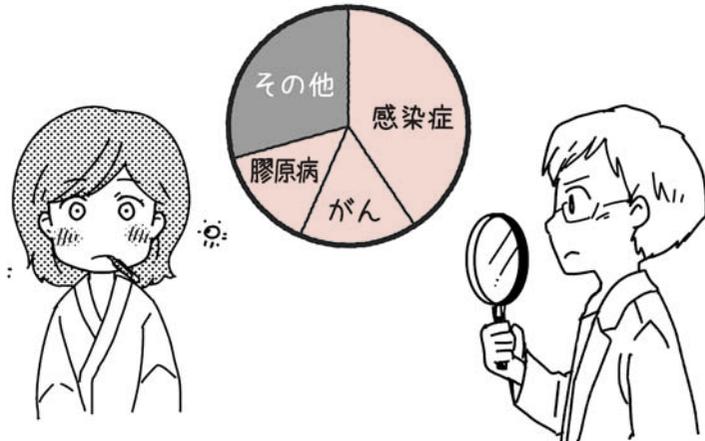
- 不明熱の原因を見つけるには、知識と経験、センスが役に立つ。
- 感染症、がん、膠原病を中心に鑑別診断を進める。
- リンパ腫をチェックし、女性であれば妊娠も疑う。

- ◆他の医療機関で診断がつかず紹介された不明熱患者の診断をつけられるようになれば、一人前の総合診療医である。
- ◆前医で血液培養、CTを含む画像検査で異常がないとの紹介を受けても、感染性心内膜炎、HIV感染症、リンパ節炎、膿瘍、がん、膠原病を見落としていることがある。
- ◆セーラー服を着た女子高生でも、妊娠の可能性を忘れてはならない。

診察のポイント

- ◆不明熱の三大原因は、感染症、がん、膠原病である。
- ◆固形がんが発熱を伴うことは稀であり、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）、キャスルマン病を疑ったら、表在リンパ節と脾臓腫大を確認する。
- ◆頸部リンパ節が腫れている不明熱患者において、リンパ節の圧痛があれば壊死性リンパ節炎を疑う。痛みがなく、ゴムボールのような弾力があれば悪性リンパ腫、キャスルマン病、結核性リンパ節炎を疑う。

不明熱の三大原因



- ◆妊娠可能な女性で微熱、吐き気、食欲低下があれば妊娠を疑い、最終月経と性体験の有無を問診して、妊娠反応検査を案内する。
- ◆膠原病の鑑別診断として、発熱に加えて日光過敏症、関節炎、皮疹などがあれば SLE、口内炎と陰部潰瘍などがあれば ベーチェット病を疑う。
- ◆成人発症 Still 病はスパイク状の高熱が連日続き、他の膠原病、がん、感染症の除外診断をもとに診断する。発熱時にピンク色の皮疹が出るのが特徴である。
- ◆感染性心内膜炎の典型例は、歯科治療を受けて口腔内の常在細菌が僧帽弁に疣贅（細菌の塊）を作り、高熱の原因となるものである。聴診で心雑音を聴取でき、血液培養でグラム陽性球菌が検出される。
- ◆不明熱の原因となる膿瘍の部位は、腹腔内、後腹膜（腸腰筋）、歯槽である。単純CT検査では膿瘍の診断がつかないことも多く、造影検査を行う。歯槽膿瘍は歯科医に診察を依頼する。

検査

- ◆不明熱の三大原因である感染症、がん、膠原病の検査を進める。感染症については、問診（時期、渡航歴、熱型、随伴症状）、画像検査、培養検査（血液、痰、尿）を行う。がんはCT検査、内視鏡検査を必要に応じて行う。膠原病は、抗核抗体、特異抗体を提出する。
- ◆感染性心内膜炎は、体表面の心エコー検査では見落とすことが多いので、経食道心エコー検査を行い、弁膜に付着した疣贅を探す。血液培養の感度は約6割と低いが、発熱時に繰り返すと病原菌を同定できることがある。

鑑別診断

- ◆上述のように感染症、がん、膠原病を鑑別診断する。原因がわからないまま副腎皮質ステロイドを始めてはいけない。原因がわからなくなるばかりか、細菌感染症が隠れている場合、病状が悪化する危険性がある。
- ◆性生活についても問診が必要である。妊娠に加えて、同性間性交渉と不特定多数のパートナーがいる場合、HIV感染症のリスクを考慮する。
- ◆診断が難しい疾患として、骨髄炎、血管内リンパ腫がある。骨髄炎は血液培養と造影MRI検査で精査する。
- ◆血管内リンパ腫（intravascular lymphoma : IVL）は、悪性リンパ腫の腫瘍マーカー sIL-2R の異常高値、脾臓と肝臓の腫大、血球貪食症候群を合併していることから診断する。ランダム皮膚生検で血管内に大型の異型リンパ球を見つけることにより、確定診断に至る。皮膚生検が陰性でも、肝臓生検（血

1年前から腰痛があり、息切れと疲れやすさで来院した高齢者

- 腰痛で整形外科や接骨院に通院している患者が貧血症状を訴えたら多発性骨髄腫を疑う。
- 骨粗鬆症が軽症なのに腰椎圧迫骨折が多発する場合も骨髄腫を疑う。

- 自宅近くの整形外科に腰痛で通院していた高齢者が、実は多発性骨髄腫と判明するケースである。よくよく問診すると、過去1年間で身長が10cmも縮んでいたことがわかったりする。
- また、息切れのため近くの内科を受診したところ重度の貧血があり、内視鏡検査で消化管出血が否定され、最終的に骨髄腫による貧血と診断された患者もいる。
- 進行期の骨髄腫の生存期間は、近年登場した新薬により大幅に延長した。早期の治療開始により生命予後を大きく改善できるので、診断が遅れないようにしたい。

診察のポイント

- 多発性骨髄腫の患者は、いろいろな形で診断がつく。典型例は上述のように、病的骨折と貧血で見つかる高齢者の症例である。他には高カルシウム血症による意識障害で救急搬送される症例や、腎不全の精査をしたら尿中ベンス・ジョーンズ蛋白（免疫グロブリン軽鎖）が見つかることもある。
- 骨髄腫はリンパ系腫瘍であるが、悪性リンパ腫と異なりリンパ節と脾臓は腫れない。腫瘍熱はなく、発熱患者においては肺炎などの細菌感染症を合併していることが多い。液性免疫の低下により、带状疱疹を合併することもある。
- 一見すると、免疫グロブリンが高値であるが、高値を示している免疫グロブリン（多くの場合はIgG型）はモノクローナル蛋白であり、細菌やウイルスに対して体内にあるべき多様性のある免疫グロブリンが欠けており、いわゆる免疫不全状態にある。

検査

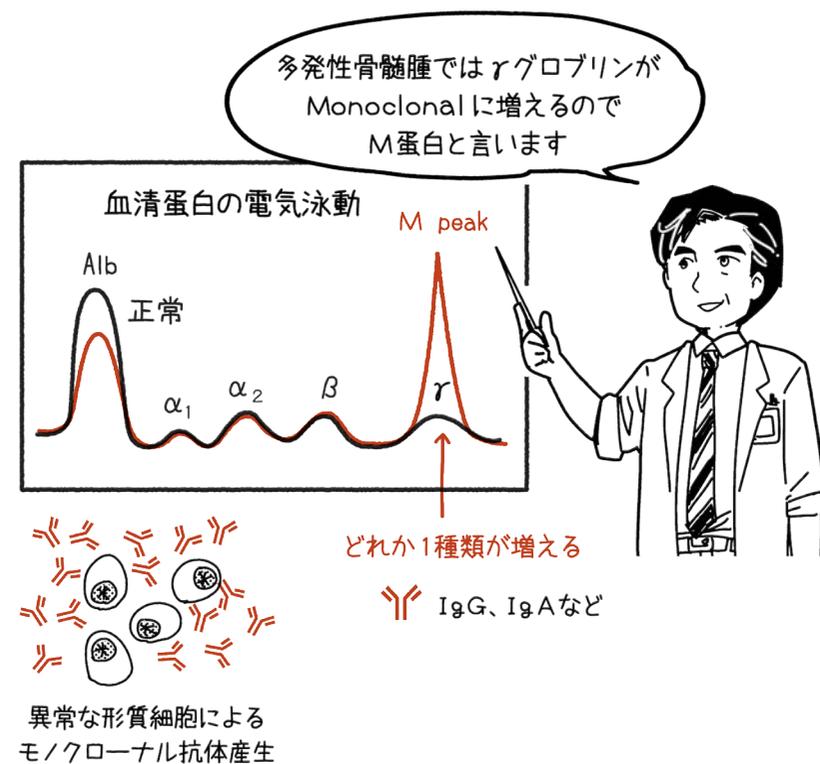
- 多発性骨髄腫を疑ったら、血清中の免疫グロブリン（IgG, IgA, IgD）、血清蛋白分画、血清蛋白の免疫固定法（または免疫電気泳動）、遊離軽鎖（ κ 鎖 / λ

鎖）、血算、電解質（カルシウム、リン）、クレアチニン、尿検査（一般、ベンス・ジョーンズ蛋白）などを提出する。

- 血清蛋白で免疫グロブリン分画にモノクローナルなピークがみられ、M蛋白と呼ばれる。その実体は、過剰産生されたIgG, IgA, IgDのいずれか、または軽鎖である。
- 確定診断のためには骨髄検査（穿刺と生検）を行い、異型性のある形質細胞が増えていることを確認する。
- PET-CT検査で全身の骨に陽性像を認めるが、治療方針の決定と予後予測には意義が乏しい。

鑑別診断

- 高齢者に病的骨折による腰痛と貧血を認めた場合、頻度から言えば固形がんの転移が最も多い。固形がんは、造影CT、便潜血により原発巣を探す。特異的検査ではないが、腫瘍マーカーも参考になる。便潜血が陽性なら消化管出血を疑い、上下部内視鏡検査を行う。高齢男性の場合、排尿困難など前立腺肥大症の有無を尋ね、前立腺がんの腫瘍マーカーPSAを調べる。



原発性マクログロブリン血症

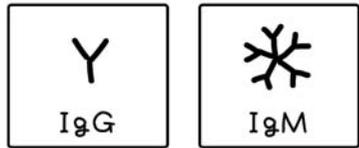
- IgM がモノクローナルに増加する疾患である。
- 低悪性度リンパ腫の一種、リンパ形質細胞リンパ腫に合併する。
- 約 1 割に寒冷凝集素症を合併する。
- 症状がなければ経過観察でよいが、過粘稠度症候群の合併例は血漿交換療法と化学療法を行う。

- ◆ 原発性マクログロブリン血症 (ワルデンシュトレームマクログロブリン血症) は、低悪性度リンパ腫の一種であるリンパ形質細胞リンパ腫に合併する。
- ◆ 血液中の IgM 蛋白がモノクローナルに増加して、重症例では過粘稠度症候群を合併する。過粘稠度症候群を合併した場合、血漿交換で過剰な IgM を除去し、根本治療として化学療法を行う。
- ◆ 約 1 割に寒冷凝集素症を合併する。

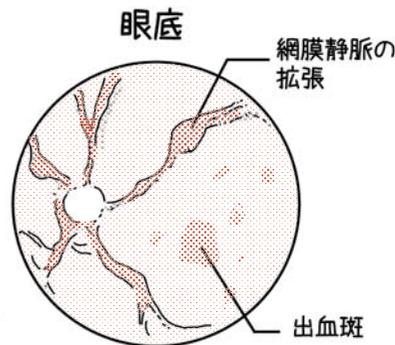
診察のポイント

- ◆ 低悪性度リンパ腫の一種であることから、表在リンパ節と脾臓の腫大を確認する。
- ◆ 過粘稠度症候群は視力障害、頭痛、脳梗塞の症状を示し、急いで血漿交換を行う必要がある。

多発性骨髄腫 マクログロブリン血症



IgMは5量体であり分子量が大きい



毛細血管に詰まりやすい!!

過粘稠度症候群

- ◆ 抗ミエリン抗体を産生する患者では、手足のしびれなど末梢神経症状を認める。

検査

- ◆ 血液中の IgM がモノクローナルに上昇していることを、血清蛋白分画、免疫電気泳動、免疫固定法で確認する。
- ◆ 骨髄検査で、リンパ球、形質細胞に分化傾向を示すリンパ球、形質細胞の増加を確認できる。

鑑別診断

- ◆ IgM がモノクローナルに増える疾患は、マクログロブリン血症のみである。文字通り、マクロ (大きい) 免疫グロブリンが増加する。
- ◆ 昔は、基礎疾患がなく原因不明のものを原発性マクログロブリン血症、悪性リンパ腫に合併するものを続発性マクログロブリン血症と呼んでいた。現在、原発性マクログロブリン血症は低悪性度のリンパ形質細胞リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma : LPL) の亜型に分類されている。

治療

- ◆ 人間ドックで偶然見つかり、症状がない原発性マクログロブリン血症は経過観察で良い。視力障害、脳梗塞など過粘稠度症候群を合併していれば、速やかに血漿交換療法を開始する。
- ◆ 血漿交換療法の治療効果は一時的であり、臨床症状がある症例には低悪性度リンパ腫に準じた化学療法 (リツキシマブ単剤、リツキシマブ+トリアキシン療法、R-CHOP 療法など) を行う。化学療法による根治は期待できない。
- ◆ なお、リツキシマブ単剤療法では一時的に IgM が上昇することから、IgM 5,000mg/dL 以上の症例では血漿交換療法で IgM を減らしてから、リツキシマブを投与することが望ましい。

専門医に紹介するタイミング

- ◆ 無症候性は半年に 1 回、経過観察をすればよい。
- ◆ 抗がん剤が必要な場合、血液内科専門医を紹介する。視力障害があれば、眼科医に診察を依頼する。

血小板 1,000/ μ L なのに出血症状がない

- 血小板が異常低値なのに出血症状がない場合、偽性血小板減少症を疑う。
- EDTA 依存性偽性血小板減少症の頻度は、約 0.1% とされる。
- 凝固検査専用の採血管で再検査を行えば、血小板数は正常化する。

- 血小板が異常低値を示すにもかかわらず、出血症状がなければ偽性血小板減少症を疑う。
- 偽性血小板減少症は、体内の血小板数は正常であるが、採血管内の EDTA (抗凝固剤) に反応して血小板が凝集し、見かけ上、少なくなる状態である。EDTA の存在下で、免疫グロブリンにより血小板が活性化するのが原因とされるが、不明な点も多い。
- 採血が困難な患者で、検体採取に時間がかかると採血管内で凝固して、血小板数が少なくなる。この場合は、反対側の腕で再検査すれば正常化する。

診察のポイント

- 血小板数が 1 万 / μ L 以下の血小板減少症では、紫斑、口腔内出血を認めるはずである。出血症状が全くなければ、臨床的に偽性血小板減少症を疑う。



検査

- 偽性血小板減少症を疑う場合、EDTA 添加の採血管内の末梢血で塗抹標本を作製すると、血小板凝集像を確認できる。
- クエン酸添加の採血管 (**血小板専用容器**) で検体を採取すると、血小板数が正常化する。ごく稀に抗凝固薬を変更しても凝集する症例があり、その場合は検査部の了解を得て、抗凝固薬を使わずに採血を行い、直ちに測定すると血小板数が正常となる。
- なお、ITP に偽性血小板減少症を合併することもあり、本来の血小板数よりも低い結果が出るので、治療決定にあたり惑わされないようにする。

鑑別診断

- 血小板減少症の鑑別診断として、薬剤性、急性白血病、免疫性血小板減少症 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、膠原病、ヘパリン誘発性血小板減少症 (HIT) などがある。
- 入院患者であれば、カテーテルのヘパリンロックなどによる HIT も考えるが、血小板数が 1,000/ μ L まで低下することは少ない。
- 出血症状がない場合、偽性血小板減少症と TTP の鑑別診断となるが、後者には溶血性貧血を必ず合併しており鑑別診断は容易である。

治療

- 偽性血小板減少症は見かけ上の血小板減少であり、体内の血小板数は正常であるため治療は不要である。ITP と間違えて、慌てて血小板輸血と免疫グロブリン大量療法を行わない。

専門医に紹介するタイミング

- 血液専門医への紹介は不要である。

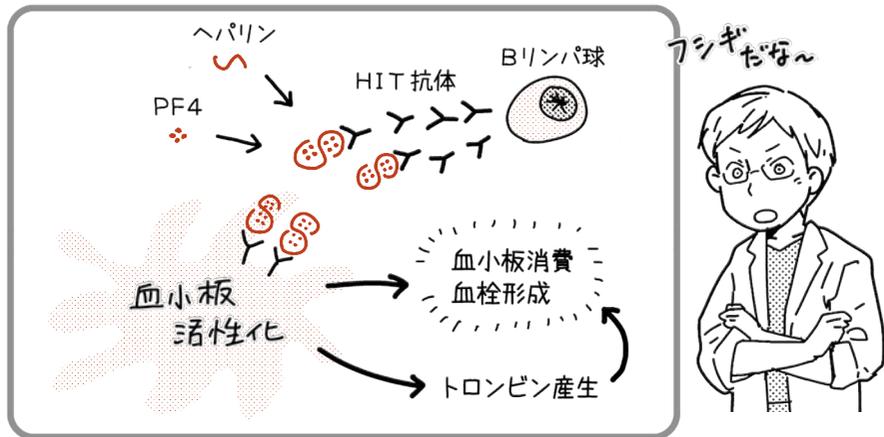
ヘパリン治療中の血小板減少と血栓

- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の約5割に血栓症を合併、約1割が死亡する。
 - ヘパリン開始5～10日後に、血小板が50%以上減少する。
 - HIT抗体が陰性であれば、HITを否定できる。
 - 速やかにヘパリンを中止、抗トロンビン薬を開始する。
- 抗凝固薬のヘパリンを処方している患者の約1%に、**ヘパリン起因性血小板減少症**（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）を合併する。HITには病的意義がないI型と、血栓症を合併する危険なII型がある。
- 血小板第4因子（PF4）**とヘパリンの複合体に対するIgG抗体が産生され、血小板、血管内皮と単球を介してトロンビンを活性化させる。これにより血小板減少に加えて、約5割に血栓症を合併し、約1割が死に至る。

診察のポイント

- ヘパリンの皮下注射部位が壊死、または赤ければHITを疑う。透析中の患者であればフィルターが目詰まりする。
- HITの約5割に**血栓症**を合併する。動脈性（脳梗塞、心筋梗塞）、静脈性（深部静脈血栓症、肺梗塞）が知られている。

ヘパリン治療中なのに血栓が多発する?!



- ヘパリンは血液透析、心臓カテーテル検査に限らず、カテーテルのヘパリンロックに使われることも多い（p.163参照）。血小板減少について他科から相談を受けた場合は、ヘパリンロックの有無を確認する。

検査

- ヘパリン治療開始から5～10日後に血小板数が50%以下に減少することが多い。新たに血栓症を合併していれば、さらにHITが疑わしい。血小板数、発症時期、血栓症と合併症の有無に基づく**4Tスコア**が診断に用いられる。
- HIT抗体**は感度が高く、特異性は低い。HIT抗体陰性であればHITの可能性は低い。
- 患者血清を用いたHITの機能検査として、血小板のセロトニン放出試験と凝集試験が教科書に記載されているが、保険適応外である。

鑑別診断

- 入院患者の血小板減少は薬剤性、DIC、膠原病など様々な原因で起こり、HITは1%と稀である。発症頻度は、ヘパリン投与中の患者の0.1～1%である。
- HIT抗体陽性の患者を診た場合、ヘパリン開始5～10日後に血小板が50%以上減少して、さらに血栓症を合併していればHITと臨床的に診断して良い。
- ヘパリン開始1～2日で血小板の減少が30%以内であり血栓症がなければ、非免疫的機序によるI型HITであり、血栓症を合併する危険性はない。I型HITは、ヘパリン中止で速やかに血小板数は正常化する。

治療

- 速やかにヘパリンを中止し、抗トロンビン薬**アルガトロバン**（スロンノン®）を開始する。血小板数が正常化したらワーファリンを併用し、PT-INRが目標値に達したらアルガトロバンを中止して約3ヵ月間抗凝固療法を継続する。血栓傾向にあり出血症状に乏しいことから、血小板輸血は不要である。
- HIT抗体は約100日間陽性となるが、HIT抗体が陰性化すれば、ヘパリン再投与は可能とされる。

専門医に紹介するタイミング

- ジェネラリストによる対応が可能である。血小板が減りそうな複数の薬剤が投与されている場合は診断に迷うことがあり、専門医に相談する。