

■ 教育とインフォームドコンセント

- 貧血の改善の重要性（QOLの改善）
- 貧血と栄養状態との関連（栄養指導と栄養管理の重要性）
- rHuEPOの個別目標値の設定と患者への説明
- rHuEPOの副作用の説明

■ 参考文献

- 1) 前田喜志 わか国の貧血治療の現況と最適目標 透析患者の合併症とその対策, 日本透析医会合併症対策委員会編, 日本透析医会 東京, pp 11-24 2001
- 2) 中澤了一 エリスロゾエチン治療抵抗性の対策②鉄欠乏以外の要因 透析患者の合併症とその対策 日本透析医会合併症対策委員会編, 日本透析医会, 東京, pp 41-50 2000
- 3) Coladonato JA Frankenfield DL Reddan DN Klassen PS Szczech LA Johnson CA Owen WF Jr: Trends in Anemia Management among US Hemodialysis Patients J Am Soc Nephrol 13(5) 1288 2002

鉄欠乏性貧血

長谷川真二
東葛クリニック我孫子

[概論]

貧血の原因として鉄の欠乏が一番多い。鉄の欠乏は貧血以外にも身体に多彩な症状を示す。

■ 透析患者のポイント

透析患者にとっては貧血の重要な要因である。一般に鉄欠乏性貧血は小球性低色素性貧血（MCV < 80 fl, MCH < 27 pg）を示すか、腎不全状態では他の要因か働きかならずしも小球性低色素性貧血にならない場合がある。血清鉄、フェリチン、UIBCまたはTIBCによる鉄飽和率等を参考する。また鉄欠乏の原因か悪性腫瘍や妊娠であることもあり、全身的な観察は常に必要である。

■ 臨床症状

- 貧血一般の症状 全身倦怠感、頭重感、めまい、眠気、動悸、息切れ、心拡大など
- 末梢神経障害 四肢のしびれ、異常知覚、触覚低下
- 皮膚粘膜障害 舌粘膜の萎縮、舌炎、食道の異常感、嘔下痛、皮膚、粘膜の蒼白、爪の扁平化、spoon nail（匙状爪）

■ 病態

- 透析回路内残血、採血による鉄の消失
- 鉄摂取不足（偏食や食事制限）
- 消化機能の低下、胃液酸度の低下による吸収不全
- 鉄排泄の増加（月経多過、病的出血）
- 鉄需要の増大（rHuEPO エリスロポエチン開始による）

■ 診断

1 鉄欠乏性貧血の診断

鉄欠乏性貧血の診断は表1にしたがって行われる。

表1 鉄欠乏性貧血の診断

鉄飽和率 ● Fe/TIBC×100 ● Fe/(UIBC+Fe)×100	20% 以下
トランスフェリン飽和率 ● Fe/トランスフェリン×100	20% 以下
フェリチン	100 ng/mL 以下
M C V	80 μf 以下

注 トランスフェリン 1 mg/dL は TIBC の 1.25 μg/dL に相当し、鉄飽和率とトランスフェリン飽和率は別のものであるが、一般に TIBC=トランスフェリンとして扱われ、鉄飽和率=トランスフェリン飽和率 (図1) とされている

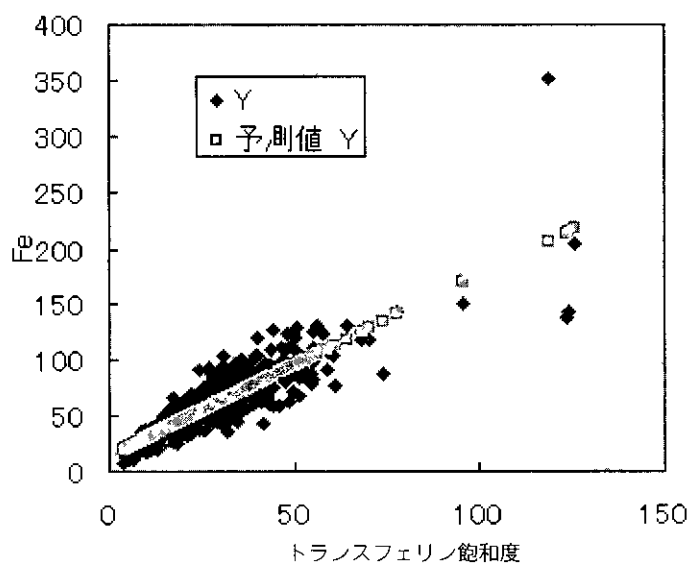


図1 鉄飽和率とトランスフェリン飽和率の相関図 (843名)

2 MINT 暫定判定基準

MINT システムでは、表1の鉄欠乏性貧血の診断に MINT 暫定判定基準 (表2, 3) を合わせて、鉄の状態の評価を行っている

表2 MINT 暫定判定基準

	フェリチン<100	100≤フェリチン≤400	400<フェリチン
鉄飽和率<20%	鉄欠乏	鉄欠乏の場合もあり	保留
20%≤鉄飽和率≤45%	鉄欠乏の場合もあり	正常	鉄過剰の場合もあり
45%<鉄飽和率	保留	鉄過剰の場合もあり	鉄過剰

表3 状態の補足説明

鉄欠乏	貧血を伴えば鉄治療を要する状態
鉄欠乏の場合もあり	貧血を伴えば鉄治療を要する可能性のある状態
鉄正常	鉄治療を必要としない可能性のある状態
鉄過剰	鉄代謝に異常を認め、鉄剤投与は望ましくない状態
鉄過剰の場合もあり	鉄代謝に異常を認め、鉄剤投与に任意が必要な状態
保留	鉄代謝に異常を認め、必要に応じ検索が必要な状態

注 鉄欠乏状態は、鉄飽和率<20% およびフェリチン<100で絶対的鉄欠乏状態といえるか、それ以外で鉄利用障害による機能的鉄欠乏状態が存在する¹⁾ この時、鉄剤を使用するか判断に迷つ所であるか、投与により貧血が改善される場合もある

透析患者のフェリチンの最適な範囲は文献により異なるが、ここでは約2000名の透析患者を対象とした基礎的調査により、 $100 \leq \text{フェリチン} \leq 400$ とした この基準値は今後のデータ集積により、再度見直しを必要と考えている

3 MINT 暫定判定基準より見た血液透析患者の鉄の状態 (表4)

表4 患者分布 (血液透析患者=994名)

	フェリチン<100	$100 \leq \text{フェリチン} \leq 400$	$400 < \text{フェリチン}$
鉄飽和率<20%	38.9%	11.8%	1.2%
$20\% \leq \text{鉄飽和率} \leq 45\%$	22.2%	19.3%	3.6%
$45\% < \text{鉄飽和率}$	0.5%	0.6%	2.3%

■ 鑑別

透析患者の貧血の項目参照

■ 検査

- Fe
- UIBC
- TIBC
- フェリチン
- トランスフェリン
- 血清トランスフェリンレセプター (TfR)
- 網状赤血球ヘモクロヒン

■ 治療

- 1 鉄不足を起こす原因の対処
 - 潜在性の出血などの治療
- 2 鉄剤の投与
 - 鉄剤の投与方法の利点、欠点を表5にあける
- 3 非経口鉄剤の種類
 - 含糖酸化鉄 フェノン, Fe 40 mg/A
 - コントロイチン硫酸・鉄コロイド フルタール, Fe 40 mg/A

表5 経口投与と静脈内投与の選択

	経口投与	静脈内投与
利点	<ul style="list-style-type: none"> ● 過量投与かない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 効果の判定が容易 ● 効果が早く出る
欠点	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化器症状が出やすい ● コンプライアンスが悪い ● 便が固くなる ● 効果が出るまで時間がかかる ● 経口的な投与では、効果かないという意見もある 	<ul style="list-style-type: none"> ● 過量投与の危険性 ● 初回投与時アナフィラキシーショックの危険性 ● 過量投与で多臓器への沈着

- テキストリン鉄・ノテフェロン フェリコン Fe 50 mg/A

4 鉄投与量

- 静注用鉄剤を用いて 40 mg の鉄を週 1 回、ないし透析毎に合計 10 回を 1 クールとして経静脈的に投与する 検査値を見ながら 2~3 クール続け、目標ヘマトクリット、ヘモクロヒンまたは鉄飽和率が 50% 以上、血漿フェリチン濃度が 800 ng/mL 以上の場合には、鉄剤投与を中止する
- 急を要さないときは、週 1 回透析時に合計 10 回を 1 クールとし、経過をチェックしながら投与したほうが、多臓器への沈着を起こさず有効という意見もある
- 不足鉄量 (mg)=[2.7×(目標 Hb-現在 Hb)+17]×DW(kg) 中尾の式

5 鉄利用障害に対する治療

ヒタミンC 補充療法

鉄剤の内服ではヒタ、ンC の併用で吸収がよくなることか経験的に言われているか、静脈投与ではヒタ、ンC の併用により鉄利用率が改善されるという報告がある

6 鉄剤による二次性副甲状腺機能亢進症抑制への関与

貧血の治療目的で含糖酸化鉄を投与した時、約 20% の副甲状腺ホルモンの低下を認めたという報告がある¹⁰⁾

7 副作用 ヘモンテローシス (鉄沈着症)

臓器沈着と骨沈着がある

■ 教育とインフォームドコンセント

- 食飲の状態のチェック (透析患者の鉄欠乏は食事療法だけでは解決できないことが多い)
- 全身状態のチェック (使替血陽性者の消化管検査の必要性などの説明)

■ 参考文献

- 1) 伊藤千春 他 エリスロエチン治療抵抗性の対策①鉄欠乏 日本透析医会合併症対策委員会編 日本透析医会 東京 pp 25-32 2001
- 2) 山田央雄 鉄欠乏性貧血と鉄剤の与え方 日本医師会雑誌, 79(5) 581 1990
- 3) 新津洋司朗 他 鉄欠乏性貧血 日本医師会雑誌, 124(8) 140 2000
- 4) 栗原怜 他 鉄状態を有する透析患者へのエリスロエチン (EPO) 投与 透析会誌, 24(8) 1125 1991

- 5) 吉本 啓 他 血液透析患者のエリスロポエチン抵抗性貧血に対するヒタミンC 静注効果
透析会誌, 34(12) 1491 2001
- 6) 水口隆 他 血液透析患者の鉄欠乏の指標としての血清トランスフェリンレセプターの臨床的評価 透析会誌, 33(10) 1313 2000
- 7) Tarng DC Wei YH Huang TP Kuo BI Yang WC Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia *Kidney Int* 55(6) 2477 1999
- 8) Tonbul HZ Kaya H Selcuk NY Tekin SB San A Akcay F Akarsu E The importance of serum transferrin receptor level in the diagnosis of functional iron deficiency due to recombinant human erythropoietin treatment in haemodialysis patients *Int Urol Nephrol* 30 645 1998
- 9) Macdougall IC What is the most appropriate strategy to monitor functional iron deficiency in the dialysed patient on rHuEPO therapy? Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency *Nephrol Dial Transplant* 13 847 1998
- 10) 柴田昌典 他 維持透析患者の鉄欠乏に対する治療 透析会誌, 30 1309 1997

巨赤芽球性貧血

鈴木 満

東葛クリニック病院

[概論]

巨赤芽球性貧血は、骨髄の造血細胞が特徴的な巨赤芽球性造血を示す貧血である。原因（表1）は、①ビタミンB₁₂欠乏、②葉酸欠乏、③核酸や葉酸の先天代謝異常、抗腫瘍薬などの核酸代謝阻害薬投与時、赤白血病や骨髄異形成症候群（MDS）に伴うものなどがある。

■ 透析患者のポイント

透析患者の赤血球MCVはもともと高値傾向にある。これは、尿毒症物質が赤血球のDNA合成障害を起こすため、また、栄養学的不足や機械的な溶血によるビタミンB₁₂や葉酸の欠乏が関与しているという報告がある。その一方で透析患者のビタミンB₁₂や葉酸の血中濃度が不足する例は少ないという報告も多い。

表1 巨赤芽球性貧血の原因

1 ビタミンB ₁₂ 欠乏	<ul style="list-style-type: none"> ● 摂取不足 ● 吸収障害 <ul style="list-style-type: none"> ○ 内因子欠乏（恶性貧血、胃切除、その他） ○ 小腸の病変（吸収不良症候群、異常腸内細菌、寄生虫） ○ その他 ● 利用障害（トランスコハラ、ノII欠損）
2 葉酸欠乏	<ul style="list-style-type: none"> ● 摂取不足 ● 吸収障害（吸収不良症候群、異常腸内細菌、薬剤） ● 利用障害（葉酸拮抗薬、ビタミンB₁₂欠乏、ビタミンC欠乏、肝障害、葉酸代謝酵素欠損） ● 需要増大（妊娠、溶血、腫瘍） ● 喪失（透析）
3 核酸代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> ● 葉酸拮抗薬 ● 代謝拮抗薬
4 その他	<ul style="list-style-type: none"> ● 先入異常 ● 骨髄異形成症候群 ● 赤白血病

■ 臨床症状

- 一般的貧血症状
- 消化器症状 軽い黄疸・舌炎・食欲不振・膨満感・もたれ・胃痛・便秘・下痢
- 末梢神経症状 しびれ・歩行障害・腱反射減弱ないし亢進・振動覚低下
- 胃の全摘出術後でヒタミノ B₁₂を補給しなければ、個人差はあるが5年で欠乏症状になると言われている

■ 病態

- 巨赤芽球性貧血は、骨髄の造血細胞のヒタミノ B₁₂や葉酸の欠乏による DNA 合成障害による形態的変化である
- 巨赤芽球では細胞質の成熟は保たれるか、核の成熟が遅れ、核と細胞質の成熟解離と細胞の大型化が起こることか特徴とされる 顆粒球系細胞、消化管上皮などとも同様の形態的変化が起こる
- 巨赤芽球は鉄代謝において無効造血を示し、大球性貧血を呈する

■ 診断

巨赤芽球性貧血の診断は、MCV 110 fl 以上の大球性貧血で、骨髄生検により特徴的な巨赤芽球性変化を確認することである。また骨髄生検が出来ないときは、既往歴や他の検査で診断を進める。

■ 鑑別

- 溶血性貧血
- 骨髄異形成症候群
- 赤白血病

■ 検査

1 末梢血検査

- MCV 110 fl 以上, MCH 高値, MCHC 正常 (大球性貧血)
- 血液像で大型赤血球
- 過分葉核好中球 (5~6 分葉以上) は早期診断に役立つが特異的でない
- 白血球減少, 血小板減少など汎血球減少傾向

2 一般生化学検査

- 血清 LDH 高値 (I 型優位)
- 間接ビリルビン軽度以上昇
- 血清鉄上昇
- ハプトクロミン低値

3 血清ヒタミノ B₁₂測定

悪性貧血では低値 (正常値 300~1 000 pg/mL)

4 血清および赤血球葉酸測定

葉酸欠乏では血清葉酸, 赤血球葉酸とも低値を示すか, 赤血球葉酸の方がよく相関する

5 特殊検査

- 骨髄検査 赤芽球優位の形成骨髄で, 赤芽球はほとんど巨赤芽球形態を呈する

- 尿中メチルマロン酸測定 ヒタ、ノ B₁₂ 欠乏で上昇（透析患者の場合有用か不明）
- 尿中オアルムイミノクルタ、ノ酸測定 葉酸の欠乏上昇（透析患者の場合有用か不明）
- B₁₂ 吸収試験（Schilling 試験）（透析患者の場合有用か不明）
- 抗壁細胞抗体，抗内因子抗体

■ 治療

透析患者の治療基準は現在ないため、以下に参考としてあげる

- ヒタミノ B₁₂ 少量の診断的投与で、数日内の網赤血球の著増があれば、ヒタ、ノ B₁₂ 欠乏と考える
- 葉酸の投与は、ヒタミノ B₁₂ 欠乏の神経症状を悪化させることかあるため、ヒタ、ノ B₁₂ の欠乏状態での投与は禁忌である

■ 教育とインフォームドコンセント

鑑別診断の難しい症例などは、血液専門医への相談を仰ぎながらの治療が望ましい

■ 参考文献

- 1) 埴 和人 慢性貧血，巨赤芽球性貧血 日本医師会雑誌，89(8) 152, 2000
- 2) 遠山純子 腎不全におけるヒタミノ代謝 腎と透析，33 150 1992
- 3) 坂本 忍 巨赤芽球性貧血 日本医師会雑誌，79(5) 44 1990

溶血性貧血

鈴木 満
東葛クリニック病院

[概論]

溶血性貧血 (hemolytic anemia) は赤血球の崩壊亢進として起こり、溶血の進行速度により症状が違ふ病因は多数あり、症候群とされる。透析事故として起こる急性の赤血球破壊を溶血性貧血として扱って良いのかは疑問であるが、併せて述べる。

■ 透析患者のポイント

- 透析患者に合併する溶血性貧血は、薬剤投与及び透析事故として起きることが多い
- おかしいと思ったら、採血、血清分離し、溶血状態確認

■ 臨床症状

慢性の貧血症状を示すものから、急性溶血では発熱や目苦しさ、呼吸困難を訴えることがある。

急性溶血の症状

- 悪心、嘔吐
- 倦怠感
- 胸苦
- 発熱
- 血圧低下 (ショック)

■ 病態

- 赤血球寿命の短縮 (破壊の亢進) にもとづく症状を主徴とする疾患の総称である
- 赤血球が大量に壊れることによる、貧血と黄疸が起こるか、溶血の進行速度により症状が違ふ

■ 診断

診断と基準については表 1、表 2 参照

- 貧血の進行
- 血清 LDH (I 型)
- 間接ビリルビンの上昇

表1 溶血性貧血診断の手引き

溶血性貧血とは赤血球寿命の短縮に基づく血球を特徴とする疾患の総称である
I 主要所見 (1) 間接ビリルビン増加 (1 mg/dL 以上) による過ビリルビン血症 (注1 参照) (2) 網赤血球増加 (3% 以上) (3) 貧血 (ヘモクロヒン 成人で男子 12.5 g/dL 未満, 女子 11.5 g/dL 未満)
II しはしはみられる所見 (1) 脾腫, (2) 糞尿中ウロビリノーゲン増加, (3) 骨髓正赤芽球過形成像, (4) 血清ハフトクロヒン低下, (5) 血清ヘモクロヒン増加, (6) 胆石症
III 特殊検査 (1) 赤血球寿命の短縮 (^{51}Cr 法で半寿命 14 日以下) の存在 (2) 直接クームス試験陽性 (3) 寒冷凝集素 (500 倍以上) の存在 (4) Donath-Landsteiner 抗体陽性 (5) Ham 試験ないし γ 糖溶血試験 (砂糖水試験) 陽性 (10% 以上の溶血) (6) 異常ヘモクロヒン (とくに不変ヘモクロヒン) の存在 (7) HbA ₂ 増加 (セルロースアセテート電気泳動法出度で 3.5% 以上) ないし HbF 増加 (Betke 法で 1.5% 以上) の存在 (8) 赤血球内酵素欠乏ないし異常の存在 (9) 次のいずれかの赤血球形態異常の存在が目立つとき (a) 球状赤血球, (b) 楕円赤血球 (c) 赤血球断片, (d) stomatocyte, (e) acanthocyte ないし spur cell (10) 赤血球浸透圧抵抗の異常, ことに抵抗性減弱の存在 (11) ヘモクロヒン尿ないしヘモンテリン尿の存在
IV 除外規定 肝疾患 (注2) および体質性過ビリルビン血症, shunt hyperbilirubinemia が除外されていること
注1 肝胆道の合併症のあるとき ないし肝疾患による症候性溶血性貧血の場合には, 直接ビリルビン増加がこれに加わることがある 注2 肝疾患に伴う spur cell anemia はこの限りではない 注3 新生児溶血性疾患の診断はこの規定にとられない
診断の基準 1 I の全部と III のうち 1 項目以上かあるとき 2 I の全部と IV かあるとき 3 I の (1)(2) と, III のうち (1) を含む 2 項目以上かあるとき
(三輪史郎 厚生省特定疾患特発性溶血障害調査研究班昭和 49 年度研究事業報告書, 厚生省 東京 pp 1~4 1975 より)

表2 溶血性貧血の診断基準

1 臨床所見として, 通血, 貧血と黄疸を認め, しはしは脾腫を触知する ヘモクロヒン尿や胆石を伴ったことがある
2 次の検査成績かみられる (1) 血液ヘモクロヒン濃度低下, (2) 網赤血球増加, (3) 血清間接ビリルビン増加, (4) 尿中 便中ウロビリノ体増加, (5) 血清ハフトクロヒン低下 (6) 骨髓赤芽球増加
3 貧血と黄疸を伴ったか, 溶血を原因としない他の疾患 (巨赤芽球性貧血, 骨髓異形成症候群 (MDS), 白血病, congenital dyserythropoietic anemia 肝胆道疾患, 体質性黄疸など) を除外する
4 赤血球寿命の短縮を証明する
5 1 2 によって溶血性貧血を疑い, 3 によって他疾患を除外して診断する また, 必要に応じて, 4 によって確認する しかし, 溶血性貧血の診断だけでは不十分であり 特異性の高い検査によって病型を確定する
(前川 正 厚生省特定疾患特発性溶血障害調査研究班平成 2 年度研究業績報告書 厚生省 東京 pp 64~66, 1991 より)

■ 鑑別

1 溶血性貧血の原因鑑別

表 3 参照

表 3 溶血性貧血の分類

(1) 内因性	(2) 外因性
<p>[1] 先天性</p> <p>(ア) 赤血球膜に異常</p> <p>(イ) 赤血球の酵素異常</p> <p>1 解糖系酵素異常(欠損)症</p> <p>2 その他の酵素(欠損)症</p> <p>(ウ) 異常ヘモクロヒンによるもの</p> <p>1 質的異常</p> <p>2 量的異常</p> <p>(エ) その他</p> <p>赤血球膜脂質代謝異常症</p> <p>オルフイリン代謝異常症</p> <p>[2] 後天性</p> <p>発作性夜間ヘモクロヒン尿症(PNH)</p>	<p>[1] 免疫性溶血性貧血</p> <p>(ア) 同種免疫性溶血性貧血</p> <p>1 不適合輸血後溶血性貧血</p> <p>2 新生児溶血性貧血</p> <p>(イ) 自己免疫性溶血性貧血</p> <p>1 温式抗体タイプ</p> <p>2 特発性</p> <p>3 症候性 リンパ腫・膠原病などに伴う</p> <p>4 寒冷抗体タイプ</p> <p>寒冷血色素尿症(PCH)</p> <p>寒冷凝集素症</p> <p>(ウ) 薬剤も起因免疫性溶血性貧血</p> <p>1 薬剤吸着型(ヘニンリン)</p> <p>2 免疫複合型(キニン)</p> <p>3 赤血球自己抗体型(メチルトーハ)</p> <p>[2] 感染による溶血性貧血</p> <p>1 マラリア</p> <p>2 敗血症</p> <p>[3] 物理的原因による溶血性貧血 熱傷</p> <p>[4] 化学的原因による溶血性貧血</p> <p>(ア) 酸化剤</p> <p>1 ナフタレン</p> <p>2 ニトロフラントイン</p> <p>3 アミノサリチル酸</p> <p>(イ) 砒化水素</p> <p>(ウ) 銅</p> <p>(エ) 蛇毒</p> <p>(オ) 低P血症</p> <p>[5] 機械的原因による溶血性貧血 赤血球破碎症候群</p> <p>(ア) 溶血性尿毒症性症候群</p> <p>(イ) 血栓性血小板減少性紫斑病</p> <p>(ウ) その他</p> <p>1 転移癌</p> <p>2 悪性高血圧</p> <p>3 血管腫</p> <p>4 妊娠中毒症</p> <p>5 弁膜疾患による細小管性溶血性貧血</p> <p>[6] 脾機能亢進症による溶血性貧血</p> <p>1 肝硬変症</p> <p>2 門脈圧亢進症</p> <p>3 Banti症候群</p> <p>[7] その他</p> <p>1 腎性貧血</p> <p>2 細網症</p>

2 物理的要因（透析関連）

- 透析液濃度の異常
- 透析機器の異常
- 針，回路の異常
- 透析機器洗浄剤の残留 界面活性剤の影響？

3 免疫学的要因

- 薬剤惹起性免疫性溶血性貧血
 任意薬剤を表4に示す この場合の治療は薬剤の中止，またステロイドか効果がある
- 血液型不適合輸血
- 自己免疫性貧血

表4 注意を要する薬剤の例

薬剤吸引型	ヘニリン系抗生物質 テトラサイクリン系抗生物質 セファロスポリン系抗生物質	大量のヘニリンを長期投与したとき IgG型直接Coombs試験が陽性化
免疫複合型	キニンノ リファンヒニンノ クロルフロハ、ト INAH ア、ノヒリノ	Coombs試験が陽性化
赤血球自己抗体型	メチルトーハ メフェナム酸 プロカインアミド ヒトラニン	αメチルトーハの長期投与で、直接Coombs試験が陽性化するものの数%以下の割合で溶血性貧血を起こす

医薬品添付文書フルテキスト検索システム [登録者限定] (提供 医療情報システム開発センター) で副作用に溶血性貧血の掲載されている薬剤は1200件以上 <http://www.umin.ac.jp/>

4 栄養的要因

- 低P血

■ 検査

- 血清LDH (I型)
- 間接ヒリルヒンの上昇

■ 治療

1 薬剤性溶血

- 薬剤の中止
- 場合によりステロイドの投与

2 栄養的要因による溶血

- Pの補正

3 透析に合併する物理的要因による溶血の治療

- 全身状態チェック (ハイタルサインチェック)
- 酸素吸入, ノック対処
- 溶血の重症度チェック

- Hct 5% 以上なら輸血も考慮
- 血漿交換の検討
- Hct, K, 血液カスの経過チェック
- 抗生物質投与

■ 参考文献

- 1) 神崎暁朗 溶血性貧血の診断基準・病型分類 内科, 85(6) 1644 2000
- 2) Murphy WG Kelton JG Methyldopa-induced autoantibodies against red blood cells blood Rev, 2 36, 1988

白血球減少症

延藤 中生

東葛クリニック病院

[概論]

白血球減少症は、顆粒球の著減、消失をきたす場合と、全ての分画が低下するときもあり、その程度や分画により顆粒球減少症、好中球減少症、無顆粒球症などと呼ばれる。原因として薬剤投与によるものが最も多く、重症感染でも起こる。また長期透析によるといわれる、低栄養状態や肝障害の合併、透析液エンドトキシンなどか関与する慢性に経過し無症状のものもある。この他に、自己免疫性のものや好中球数の周期的変動を示す例が存在する。ここでは、薬剤による白血球減少症を主にまとめる。

■ 透析患者のポイント

透析患者では薬剤の蓄積が起こりやすいため、副作用として白血球減少に関しては常に注意が必要である。

■ 臨床症状

倦怠感（たるさ）、さむけ、発熱、高熱、のどの痛み、口内炎、疔ろうの悪化感染

■ 病態

白血球は顆粒球、リンパ球、単球からなるが、その約半数を顆粒球が占めている。また、顆粒球は好中球、好酸球、好塩基球で構成されるが、その大半は好中球となる。顆粒球が減少すると、感染症を発症する危険性が高まる。

原因はいろいろあるが、薬剤によるものを「薬剤性顆粒球減少症（表1）」と呼び、アレルギー性と中毒性に分かれるが、中毒性の薬剤は通常量や過量投与により誰にでも発生するため、透析患者では特に注意すべきである。

表1 薬剤性顆粒球減少症の原因分類

型	アレルギー性 (allergic)	中毒性 (toxic)
対象	特定の人に起こる	すべての人に起こる
薬剤	すべての薬剤	抗腫瘍薬、抗ウイルス薬など
標的細胞	骨髄の成熟好中球	骨髄の前駆細胞
他の血球	正常	赤血球や血小板の減少も伴う
骨髄所見	正常形成 前骨髄球増加（成熟停止）	低形成 前骨髄球の増加なし

（小池 正 無顆粒球症 日本医師会雑誌, 124(8) 182 2000 より引用
一部改変）

表2 重症度分類

好中球	
1000/ μ L以上	通常は感染の危険なし
500/ μ L以下	感染の危険あり
200/ μ L以下	重症感染の危険あり

表3 薬剤性顆粒球減少症の原因薬剤の例

アレルギー性	薬剤名
抗甲状腺薬	チマノール, フロヒルチオウラノール
解熱薬	アミノピリン
抗生物質	ヘニソリン
精神安定薬	クロルフロマゾ
サルファ剤	ハクタ, サラノヒリン
抗潰瘍薬	ノメチゾール, オメフラノール
降圧薬	カプトリル
抗血小板薬	チクロンヒン
中毒型	
抗がん剤	
抗ウイルス薬	
免疫抑制薬	

(医薬品添付文書フルテキスト検索システム [登録者限定] (提供医療情報システム開発センター) で副作用に顆粒球減少症の掲載されている薬剤は16000件以上 <http://www.umin.ac.jp/>)

■ 診断

抗生物質, サルファ剤, 解熱鎮痛薬, ピリノ系解熱薬, H₂ブロッカー, 抗酸剤, 抗てんかん薬, 抗甲状腺薬, 抗精神病薬, 抗リウマチ薬などの薬剤投与歴のチェック (表2, 3)

■ 鑑別

再生不良性貧血

■ 検査

- 血算
- 白血球分画

■ 治療

- 可能性のある薬剤の中止
- 感染症治療, 対策

■ 教育とインフォームドコンセント

- 発疹などアレルギーを起こしたことがある薬は, 原則的に再使用しない
- 長期服用時は, 定期的に血液検査を受ける
- 副作用には時薬剤名を患者に説明する

- 患者自身で自分に合わない薬剤名をしっかりと覚えさせる

■ 参考文献

- 1) 小池 正 無顆粒球症 日本医師会雑誌, 124(8) 182 2000
- 2) Ng YY et al Leukopenia and thrombocytopenia in hemodialysis patients with hepatitis B or C virus infection and non-hemodialysis patients with hepatitis cirrhosis Clin Nephrol 57 289 2002
- 3) Bhaskaran M et al Lymphopenia in dialysis patients a preliminary study indicating a possible role of apoptosis Clin Nephrol 57 221 2002
- 4) Tabor B et al Dialysis neutropenia the role of the cytoskeleton Kidney Int 53 783 1998
- 5) Kjellstrand P et al Leukocyte overshoot a new sign of biocompatibility in fast hemodialysis ASAIO Trans 36 314 1990

多発性骨髄腫

延藤卓生
東葛クリニック病院

[概論]

多発性骨髄腫は形質細胞の腫瘍性（単クローン性）増殖疾患であり，単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）を産生する。高齢者（50 歳以上）に発症することが多く，腰痛あるいは倦怠感を主訴とすることも多く，腎機能障害や神経障害を合併することも多い。

■ 透析患者のポイント

原因不明の腎不全で透析になり，数年後に多発性骨髄腫と判明する症例もある。

■ 臨床症状

M 蛋白増加が起す症状と，骨破壊など腫瘍が起す症状が主となる。

骨髄腫に特異的な症状はなく，透析患者では腎不全以外，症状がないときもある。

- 50 歳以上の人で，腰痛や胸背痛があり，エリスロペチン抵抗性貧血，蛋白尿が見られる。
- 倦怠感，発熱，不明熱，気道感染の反復，病的骨折やときに高 Ca 血症で発症する。
- 赤沈値の異常亢進，ZTT など膠質反応高値が見られる。
- 定期検査で行われる血清蛋白電気泳動の $\alpha \sim \gamma$ 位に鋭い峰（M-spike）が見られる。

■ 病態

- 多発性骨髄腫は形質細胞の腫瘍性（単クローン性）増殖疾患である。
- 高齢者（50 歳以上）に発症することが多く，40 歳以下ではきわめて少ない。
- 悪性形質細胞が骨髄内で増殖し骨破壊を起こし，腰痛や背部痛を起こす。
- 骨髄腫細胞が産生する単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）が増加して，腎機能障害や神経障害などを起こす。
- 正常免疫グロブリンの産生抑制および骨髄抑制を起こす。

■ 診断

- 骨 X 線所見や血清蛋白電気泳動の M 蛋白所見
- 確定診断として骨髄穿刺，骨髄生検

骨髄腫の診断基準を表 1 に示す。

■ 鑑別

- 1 MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
多発性骨髄腫の診断基準を満たさない無症候性の単クローン性免疫グロブリン血

表 1 骨髄腫の診断基準（本邦の診断基準）

次の診断基準の 2 つあるいはそれ以上を満たすもの

- 1 骨髄穿刺液または骨髄生検で形質細胞（骨髄腫細胞）か有核細胞の 10% あるいはそれ以上認められ、反応性形質細胞増加を惹起する疾患が併存しないもの
- 2 組織生検（髄外腫瘍、骨髄）で形質細胞の腫瘍性増殖像が認められるもの
- 3 末梢血に $500/\text{mm}^3$ 以上の形質細胞が認められるもの
- 4 血清中に多量の M 蛋白が認められるもの

IgG 型	M 成分 > 2.0 g/dL
IgA 型	M 成分 > 1.0 g/dL
IgD 型, IgE 型	M 成分 > 0.2 g/dL
- 5 尿中に多量（2.0 g/日）の Bence Jones 蛋白が認められるもの
- 6 他に原因となる疾患がなく、血清正常免疫グロブリンがすべて明らかに減少しているもの
- 7 原因不明で、骨再生像を伴わない骨粗鬆症、骨融解像あるいは病的骨折が認められるもの

（今村と雄 骨髄腫 症の臨床 27 1067 1981 より）

症をいう

M 蛋白量が骨髄腫と比べ少なく、骨髄中形質細胞様細胞は 10% 以内、また骨変化がないものをいう

2 原発性アミロイド症

アミロイド線維が証明でき、骨病変を欠くことか多く、骨髄中形質細胞様細胞 15% 未満である。ただし、骨髄腫に続発性アミロイド症として合併することもある

3 悪性腫瘍の骨転移

血清、尿中に M 蛋白がみられない。骨髄穿刺で形質細胞様細胞が認められず、腫瘍細胞がみられることがある

■ 検査

- 血清生化学検査
- 全身骨 X 線検査
- 骨髄穿刺
- 骨髄生検

■ 治療

治療は通常 M 蛋白量の増減を見ながら行われる
治療は専門医への紹介、または指示により行う

■ 教育とインフォームドコンセント

専門医との連携のもとに治療計画を立てる
精神的なケアも必要

■ 参考文献

- 1) 戸川 政 多発性骨髄腫 日本医師会雑誌, 124(8) 222 2000
- 2) 渡辺卓郎 多発性骨髄腫の診断基準 病型分類・病気分類 内科, 85(6) 1689 2000
- 3) Cengiz K et al. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure Int Urol Nephrol 33 121 2002

- 4) Abbott KC et al Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 56: 207, 2001
- 5) Sharland A et al Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis* 30: 786, 1997
- 6) Uchida M et al Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 34: 364, 1995