

推薦の序

一般に血液専門医以外の内科医にとって日進月歩の血液疾患は取っ付きにくい分野の一つであろう。私の場合、日常診療でよく目にする鉄欠乏性貧血や腎性貧血についてはともかく、白血病やリンパ腫の診断・治療についてはあまり携わる機会がないためか古い知識のまま固まってしまっている。かといって血液専門の書籍を読むのはハードルが高い……。

そんな私のような一般内科医（勤務医、開業医）や研修医にとって血液疾患の知識を得るのにちょうどよい書籍の一つがこの『ポケット臨床知 血液疾患』と言えるだろう。

まず全体の概要を「Pocket Piece」と「Perspective」から理解して、さらに深い知識を「Knowledge」で得ることが出来る。そして、それに対する対応を「Practice」のところで学ぶことも出来る。また、どのタイミングで血液専門医に紹介すべきかも示唆してくれる、頼もしい存在だ。

一般勤務医や研修医であれば血液疾患に詳しい先輩にアドバイスを求めることが出来るかも知れない。しかし、そのようなアドバイスを求める適切な人物が身近にいないくても、この書籍がその代わりを務めてくれるのだ。ややもすると独りよがりな診療になりがちな、私のような一般の開業医にとっても同じようにこの本に〈アドバイス〉を求めることが最良の診療につながられる近道になるだろう。信頼できる先輩が傍にいたようなものだ。

症状や疾患別に記載されているので〈アドバイス〉を求めるのにそう時間はかからない。さらにこの書籍では他に「緊急の対応」や「日常診療でありがちな状況」についても別項を設けてある。前者には発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、白血球著増症候群、過粘稠度症候群、腫瘍崩壊症候群、脊髄圧迫症候群、上大静脈症候群の急を要する7つの話題が、後者には健診の血液検査で異常と言われた場合の対応やスポーツ貧血、潜在性鉄欠乏症等々14の一般外来で緊急ではないが「ありがちな状況」についても触れてあり、親切的な構成と言えるだろう。

そのうえ、輸血についても別の項目が用意され、さらに「在宅

療法」と「緩和療法」についても詳述するなど通常の血液疾患の専門書とは異なり，一般の内科医にとって便利な実用書となっている．この本が多く的一般内科医が血液疾患診療を理解し対処する際の一助になることを期待してやまない．

医療法人 前田内科医院
前田賢司

推薦の序

総合診療専門医が日本専門医機構の基本領域に加わってから4年が経過した。超高齢社会のニーズに対応する新しい専門医はあるが、その数はまだ限られており、多くの医療機関では、サブスペシャリティを持つ内科系医師が総合診療や一般内科外来を担当しているのが実情である。

血液内科を専門としない医師にとって、学生・研修医時代に接した血液疾患の多くは造血器腫瘍であり、「血液疾患＝造血器腫瘍」というイメージが強いのではないだろうか。そのため、初診外来に血液疾患が疑われる患者が来ると戸惑ってしまうことがある。白血病を強く疑うような異常所見があれば速やかに血液内科へコンサルトできて安心だが、健診で白血球 $3,100/\mu\text{L}$ 、血小板 $42 \text{ 万 }/\mu\text{L}$ といった軽度の異常が見つかった際には、判断に悩むことがある。また、高齢者の貧血のカットオフ値、リンパ節腫脹の精査基準など、血液疾患の軽症例においては対応に自信が持てない医師も多いのではないだろうか。

本書『ポケット臨床知 血液疾患』は、そうした日常診療に戸惑う医師を主要な読者として想定しており、一読すれば、血液専門医のしている景色が驚くほどクリアに感じられるようになる。読み進める中で、日々の診療で接する血液疾患の多くが、実はプライマリ・ケアの領域であることに気づかされる。血液専門医の〈臨床知〉を伝授してもらうことで、これまで経験と勘に頼って対応していた患者にも、確かな根拠をもって説明できる自信がついた。

本書の構成も洗練されている。Chapter01「症候からのアプローチ」では、内科診断学的な観点から血液疾患を横断的に解説。Chapter02では「検査所見からのアプローチ」が示され、血液内科の診断プロセスが明快に整理されている。Chapter03は「疾患からのアプローチ」で、代表的な24疾患が丁寧に解説されており、各疾患の全体像が把握しやすい。Chapter04「緊急の対応」では、薬剤の用量や投与方法まで記載され、救急マニュアル的な実用性を備えている。Chapter05では「日常診療でありが

ちな状況」が取り上げられ、特に「潜在性鉄欠乏症」は印象深い。これは、貧血を伴わずに鉄欠乏症状が出現する病態であり、私が専門とする心不全領域でも、Cardio-Renal Anemia Iron Deficiency Syndrome (CRAIDS) として注目されている概念と重なる。さらに、Chapter 06 では輸血、Chapter 07 では在宅医療と緩和ケアにまで言及している。血液内科の教科書に「在宅医療」という章があること自体、画期的であり、著者の視野の広さを感じる。

総合内科、総合診療、家庭医療、救急に携わるすべての医師にとって、本書は心強い一冊となるだろう。複数の有名教育病院で総合診療にも関与してきた血液専門医による執筆だからこそ、日常臨床に即した内容となっているのだろう。血液疾患に苦手意識を持つ私自身も、本書を通じて、「総合診療のレンズで血液内科の世界を垣間見る」ことができ、明日からの診療に少し自信が持てるようになった。

東京科学大学病院 総合診療科
石田岳史

推薦の序

臨床現場において、血液疾患は専門性が高く、一般医家にとってハードルが高く、診断、治療が難しいことが多い。ひとたび診断がついてしまえば専門科に紹介して、その疾患の治療が開始できるが、患者ははじめから診断名をもって来院するわけではない。新患外来や救急外来、また在宅医療など第一線の現場においてファーストタッチした医師が、症候や検査データをどのようにアセスメントし診断していくかということが非常に重要である。例えば、不明熱の患者の精査で最終的に血液疾患と診断されることはさほど多くないが、症候、検査データから診断に必要なポイントを的確につかむことが出来れば、スムーズに紹介することが可能となる。

本書では、発熱を来す血液疾患としてリンパ腫、白血病だけでなく、発熱性好中球減少症や骨髓異形成症候群、血球貪食症候群なども鑑別疾患として記載されており、実臨床に必要なことがしっかりと網羅されている。特に、本書では臨床判断に必要なエッセンスが簡潔にまとめられており、学生、若手医師だけでなく、小生のようなベテラン医師が読んでも非常にわかりやすい内容となっている。

さらに、本書では、一般臨床家が取りつきやすいように平易な内容から構成されており、かつ専門的なことも盛り込まれている。一般医家が最も遭遇する貧血についても非常にわかりやすく症状や身体所見から記載されている。例えば、「眼瞼結膜の診察」について、「下眼瞼結膜全体が一様に蒼白な色調になる所見の診断的価値が高い」「貧血のない状態では、下眼瞼結膜は手前側が赤く眼球に近い結膜が蒼白になる」といった内容は、我々臨床医が普段あまり意識していないことである。

また、リンパ節腫脹についての記述も非常に実践的でわかりやすい。内科外来にリンパ節腫脹を主訴に来院する患者は非常に多い。「Knowledge」に記載されているように、若年者の場合、大多数は反応性リンパ節腫脹であり、時間経過とともに軽快していく。「局所性リンパ節腫脹のアプローチ」の図がわかりやすく、

とても実践的な内容である。現場で困ったときだけでなく、知識の確認、ブラッシュアップのために通読するのにも適した本であり、血液疾患への苦手意識を減らすことができるよい内容で構成されている。

さいたま赤十字病院 総合臨床内科
江口和男

09

リンパ節腫脹

Pocket Piece

- 一般外来でみるリンパ節腫脹の 70 % 以上が反応性の腫脹！
- 若年者では反応性，高齢者では腫瘍性リンパ節腫脹をまず考える！
- 非対称性の全身性リンパ節腫脹，鎖骨上窩リンパ節腫脹は腫瘍性腫脹を示唆！
- 圧痛のない 1.5 cm 以上の硬いリンパ節腫脹は悪性腫瘍の可能性が大！



Perspective

- 1 cm 以上の大きさのリンパ節をリンパ節腫脹とする。
－鼠径部では 2 cm 以上をリンパ節腫脹とする。

MasterUp!

◆リンパ節腫脹の原因（表 1-9-1）^{1, 2)}

- 反応性。
 - －感染症，自己免疫疾患，薬剤性，内分泌性，その他。
- 腫瘍性。
 - －転移性，造血器腫瘍。
- 蓄積性（稀）。



表 1-9-1 リンパ節腫脹をきたす疾患

機序			原因となる疾患など
反応性	感染症	ウイルス感染症	上気道炎，伝染性単核球症，サイトメガロウイルス，麻疹，風疹，水痘，単純ヘルペス，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など
		細菌感染症	連鎖球菌，ブドウ球菌，結核，性感染症，ネコひっかき病など
		その他	梅毒，ツツガムシ病，トキソプラズマ症，真菌感染症，寄生虫感染症など
	感染症以外	自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，Sjögren 症候群，多発性筋炎 / 皮膚筋炎など
		薬剤	フェニトイン，ヒダントイン，カルバマゼピン，カプトプリル，ヒドララジンなど
		内分泌疾患	甲状腺機能亢進症，Addison 病など
		その他	組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病），皮膚病性リンパ節症，サルコイドーシス，Castleman 病，木村病，血清病，成人発症 Still 病など
腫瘍性	転移性	がん，肉腫の転移	
	造血器腫瘍	悪性リンパ腫，急性 / 慢性リンパ性白血病，急性骨髄性白血病，成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫，マクログロブリン血症など	
蓄積性			Gaucher 病，Niemann–Pick 病など

(文献 1, 2 を基に作成)

Knowledge

- リンパ節腫脹をきたす疾患は多い。
 - 一般外来でみるリンパ節腫脹の 70%以上が反応性リンパ節腫脹。
- 若年者では反応性，高齢者では悪性腫瘍の頻度が相対的に高い。
 - 30 歳未満では，80%が反応性リンパ節腫脹。
 - 50 歳以上では，60%が腫瘍性リンパ節腫脹。

Practice

>> 診断

- 問診
 - 問診では以下を聴取する。

- リンパ節腫脹に気づいた時期, その後の変化, 自発痛や圧痛の有無.
- 薬剤歴, 外傷・歯科治療歴, ペットの飼育歴, 海外渡航歴, 発熱や体重減少の有無も確認.
- 薬剤性のリンパ節腫脹では, 以下の薬剤が有名.
 - フェニトインに対する過敏反応によるリンパ節腫脹.
 - メトトレキサート (MTX) によるリンパ増殖性疾患 (LPD).
 - 他にもリンパ節腫脹をきたすことが報告されている薬剤がある (表 1-9-1)^{1, 2)}.

■ 身体診察

- 身体診察では以下のポイントに注目して, 全身のリンパ節領域を診察する.
 - 腫脹リンパ節の数, 部位と大きさ, 性状, 分布.
- **全身性リンパ節腫脹は, 左右対称なら反応性, 非対称なら腫瘍性の可能性**を考える.
- 局所性リンパ節腫脹は, 腫脹したリンパ節に灌流されるリンパ流の上流領域に注目 (表 1-9-2).
- **鎖骨上窩リンパ節腫脹は反応性の腫脹であることは稀**で, 腫瘍性や肉芽腫 (サルコイドーシスなど) を考える.
- 造血器腫瘍のリンパ節腫脹は, 通常, 弾性硬で可動性がある.
- 固形腫瘍がリンパ性に転移した場合には, リンパ節は石様硬になり可動性に乏しい.
- 圧痛のある軟らかいリンパ節腫脹は炎症性 / 反応性の腫脹を考える (図 1-9-1).
 - 炎症性リンパ節腫脹は圧痛を伴い, 腫瘍性腫脹では圧痛を伴わないのが原則.
- 結核, 梅毒などによる慢性のリンパ節炎は無痛性で硬くなることがある.

MasterUp!

◆組織球性壊死性リンパ節炎 (菊池病)

- アジア人の若い女性に多い有痛性のリンパ節腫脹 (好発年齢 20~30 歳台)³⁾.
- 原因, 発症機序は不明.

表 1-9-2 リンパ節腫脹の上流領域と鑑別診断

リンパ節	リンパ流の上流領域	リンパ節腫脹をきたす頻度の高い疾患
前頸部	咽頭, 喉頭, 舌	頭頸部感染症, 歯周炎, 上気道感染, 伝染性単核球症, 組織球形壊死性リンパ節炎 (菊池病), 甲状腺炎, 頭頸部悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
後頸部	頭皮, 頸部, 上縦隔	伝染性単核球症, 結核, 頭頸部悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
耳介前部	頭皮, 耳介, 眼瞼, 結膜	外耳炎, 悪性リンパ腫など
耳介後部	頭皮, 耳介, 外耳道	外耳炎, 頭皮感染症, 悪性リンパ腫など
顎下	口腔内, 扁桃	頭頸部感染症, 歯周炎, 上気道感染, 頭頸部悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
右鎖骨上窩	縦隔, 肺, 食道	肺・食道悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
左鎖骨上窩	縦隔, 肺, 腹腔内, 骨盤内	消化器・骨盤内悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
腋窩	上腕, 乳腺, 胸壁	上肢の炎症, 乳腺の悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など
滑車上	前腕, 手	前腕・手の皮膚感染症, 悪性リンパ腫など
鼠径部	下腹部, 下肢, 外性器, 骨盤底部, 肛門	下肢・性器の炎症, 性感染症, 陰部・骨盤腔悪性腫瘍, 皮膚悪性腫瘍, 悪性リンパ腫など

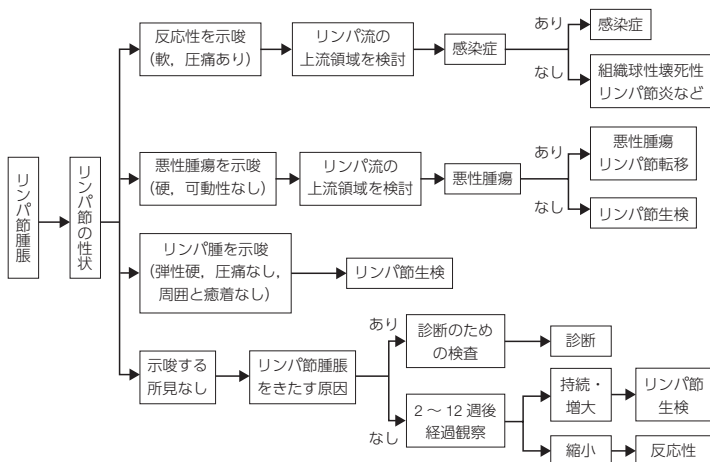


図 1-9-1 局所性リンパ節腫脹のアプローチ

- 2～3 週間の亜急性の経過をとる。
 - 1～2 か月以内に自然軽快することが多い。
 - 3～10%が再発する。
- 片側性の頸部リンパ節腫脹であることが多い。
 - 両側性腫脹や頸部以外のリンパ節腫脹を認めることもある。
- しばしば発熱を伴う。
- 腫脹リンパ節は、(悪性リンパ腫のように) 弾性硬で、(炎症性疾患のように) 圧痛があるため、診断に迷うことがある。
- 白血球減少, LDH 高値, C 反応性蛋白 (CRP) の軽度上昇を認めることがある。
- 確定診断はリンパ節生検によるが, 生検まで行うことは少ない。
 - 臨床所見から疑って対応することが多い。
- 軽症の場合は無治療で経過をみる。
- 症状が強ければ, 非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) またはステロイド (プレドニゾロン 15～30 mg/ 日) を投与。



>> 対 応

- 若年者で偶然見つかった<1 cm のリンパ節腫脹で, 全身症状がなければ, しばらく経過をみる。
- 成人で鼠径部以外に ≥ 1 cm のリンパ節腫脹を認め, 原因が明らかでない場合は精査が必要。
 - ≥ 1 cm でも 1.5 cm 程度までの扁平なリンパ節腫脹は病的なものでないことが多い。
 - ≥ 1.5 cm で圧痛のない硬いリンパ節腫脹は悪性腫瘍の可能性が高い。
- 原因が診断できない場合は経過観察か生検。
 - 経過観察の期間は, 患者の状態・状況により 2～12 週間。
 - 経過観察して大きさが不変あるいは増大傾向があれば生検を考慮。
 - 2 週間以内に縮小傾向がある場合や 1 年以上増大傾向のない場合は, 腫瘍性の可能性は低い。
- 反応性リンパ節腫脹は CT, 超音波 (エコー) 検査で, リンパ門が保たれた勾玉状の形態を呈することも参考になる。

■ 緊急の対応が必要なリンパ節腫脹

- 全身状態不良や重篤感を伴うリンパ節腫脹の場合.
- 急性白血病が疑われる場合, 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) などの可能性がある場合は, すぐに専門医に紹介!

MasterUp!

◆リンパ節腫脹が悪性腫瘍を示唆する所見

- | | |
|-----------------|----------------------|
| • 年齢 (>40 歳) | • 部位 (鎖骨上窩リンパ節) |
| • 大きさ (>1.5 cm) | • 性状 (硬く圧痛なし) |
| • 持続 (>4 週間) | • 全身性リンパ節腫脹の有無 (認める) |



■ リンパ節生検の適応

- リンパ節生検は次のような場合に適応となる.
 - 腫瘍性病変や肉芽腫病変が疑われ, 他の所見により診断がつかない場合.
 - アプローチがより容易で侵襲が少ない部位からの生検が困難な場合.
- アプローチが容易な部位で最大のリンパ節を生検するのが原則.
 - 可能ならば, 頸部リンパ節を選択する.
 - 悪性リンパ腫が疑われる場合, 可能な限り, 穿刺吸引細胞診ではなくリンパ節生検を行う.
- 頭頸部がんが疑われる場合, リンパ節生検は腫瘍を播種させたり, 局所再発をきたしたりする危険があるため, 穿刺吸引細胞診を先に行う.
 - 耳鼻咽喉科にコンサルトする.

文献

- 1) Habermann TM, et al.: Lymphadenopathy. Mayo Clin Proc 2000; 75: 723-732. PMID 10907389.
- 2) Gaddey HL, et al.: Unexplained lymphadenopathy: Evaluation and differential diagnosis. Am Fam Physician 2016; 94: 896-903. PMID 27929264.
- 3) Perry AM, et al.: Kikuchi-Fujimoto disease: A review. Arch Pathol Lab Med 2018; 142: 1341-1346. PMID 30407860.

血液診療における局所性リンパ節腫脹のアプローチ

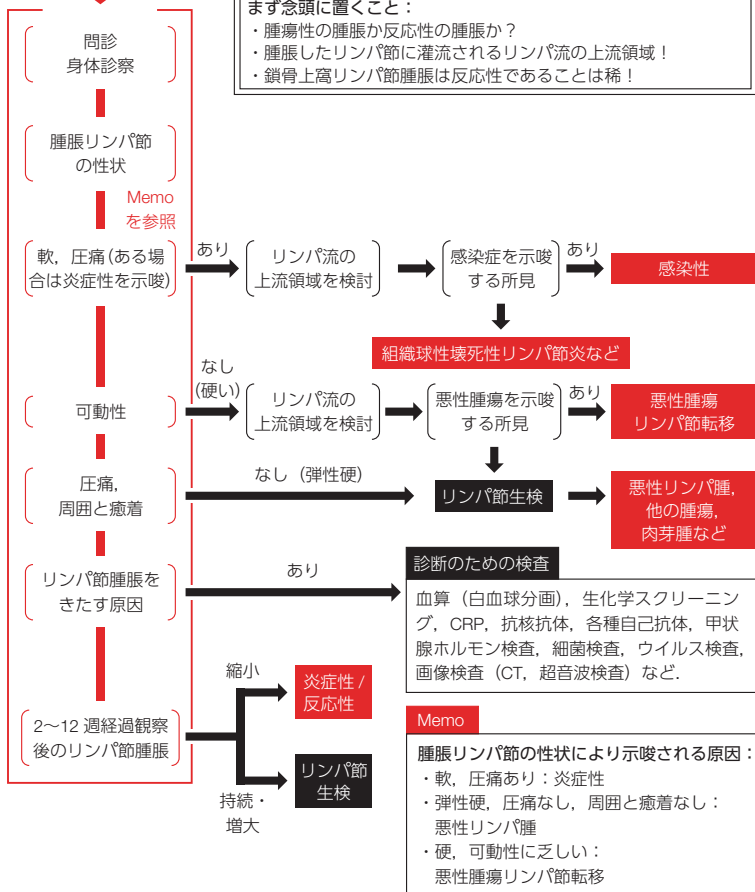
局所性リンパ節腫脹

主な鑑別疾患：

感染性、炎症性 / 反応性、悪性リンパ腫、悪性腫瘍リンパ節転移、急性 / 慢性白血病、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫など。

まず念頭に置くこと：

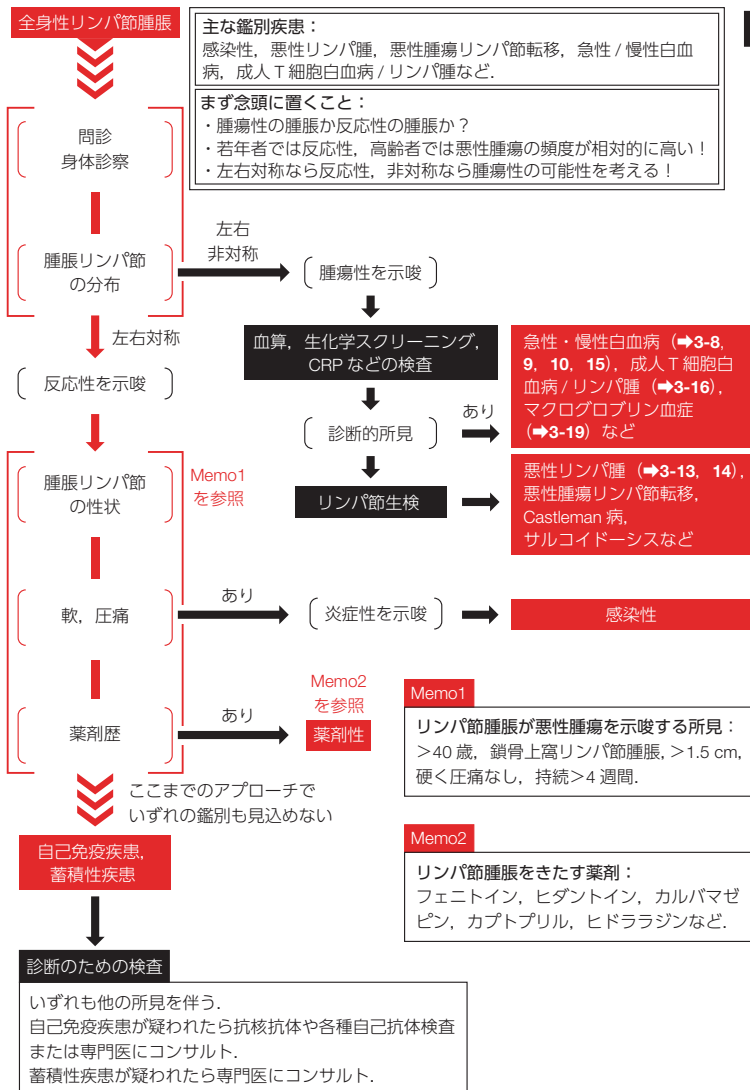
- ・腫瘍性の腫脹か反応性の腫脹か？
- ・腫脹したリンパ節に灌流されるリンパ流の上流領域！
- ・鎖骨上窩リンパ節腫脹は反応性であることは稀！



血液診療における全身性リンパ節腫脹のアプローチ

01

症候からのアプローチ



02

貧血

Pocket Piece

- MCV と網赤血球に注目！
- MCV で小球性，正球性，大球性貧血に分類！
- 小球性貧血の原因は鉄欠乏性貧血が圧倒的に多い！
- 正球性貧血では他の情報が重要！
- $MCV > 120 \text{ fL}$ の大球性貧血は巨赤芽球性貧血を考える！
- 網赤血球の増加は出血・溶血に対する骨髓の代償反応・無効造血を，減少は赤血球産生の低下を示唆！



Perspective

- 貧血をみたら白血球，血小板の異常がないか確認し，平均赤血球容積（MCV）と網赤血球に注目する^{1, 2)}。
- 貧血は MCV によって小球性，正球性，大球性貧血に分類される（表 2-2-1）。
 - 正球性貧血：MCV 80～100 fL.
 - 大球性貧血：MCV > 100 fL.
 - 小球性貧血：MCV < 80 fL.
- 網赤血球は，赤血球の前駆細胞である赤芽球から核が失われた直後の赤血球。
 - 骨髓での赤血球造血の指標となり，網赤血球の増加・減少は貧血の鑑別に重要。

表 2-2-1 平均赤血球容積（MCV）による貧血の鑑別

小球性貧血 MCV<80 fL	正球性貧血 MCV 80~100 fL	大球性貧血 MCV>80 fL
1. 鉄欠乏性貧血 2. 慢性疾患に伴う貧血 3. サラセミア	1. 急性出血 2. 溶血性貧血 3. 慢性疾患に伴う貧血 4. 腎性貧血 5. 肝疾患 6. 内分泌疾患に伴う貧血 7. 骨髄疾患 －再生不良性貧血 －赤芽球癆 －骨髄異形成症候群 －白血病 －骨髄線維症 －多発性骨髄腫 －がんの骨髄転移	1. 巨赤芽球性貧血 2. 肝疾患 3. 甲状腺機能低下症 4. 溶血性貧血 5. アルコール多飲 6. DNA 合成阻害薬 7. 骨髄疾患 －骨髄異形成症候群 －白血病

＊小球性または正球性、＊正球性または大球性。の貧血となる場合があることに注意。

knowledge

- 網赤血球は定常状態では赤血球の 0.5~2.0%。
 ー網赤血球割合（比率）だけでなく、絶対数にも注目。
 ー絶対数＝赤血球数×網赤血球割合。
 ー絶対数の基準値は 2.5 万~7.5 万 / μ L.
- 網赤血球の増加は出血か溶血に対する＊骨髄の代償反応、または＊無効造血。を示唆する。
 ー貧血に対して骨髄が反応し、赤血球造血が亢進すると網赤血球も増加する。
 ー赤血球が成熟する過程の途中で壊れることによって増加する（無効造血）。
- 網赤血球の減少は赤血球産生の低下を示唆する。

practice

- 貧血を認めたら、MCV と網赤血球数に注目してアプローチする（表 2-2-1， 2-2-1）。

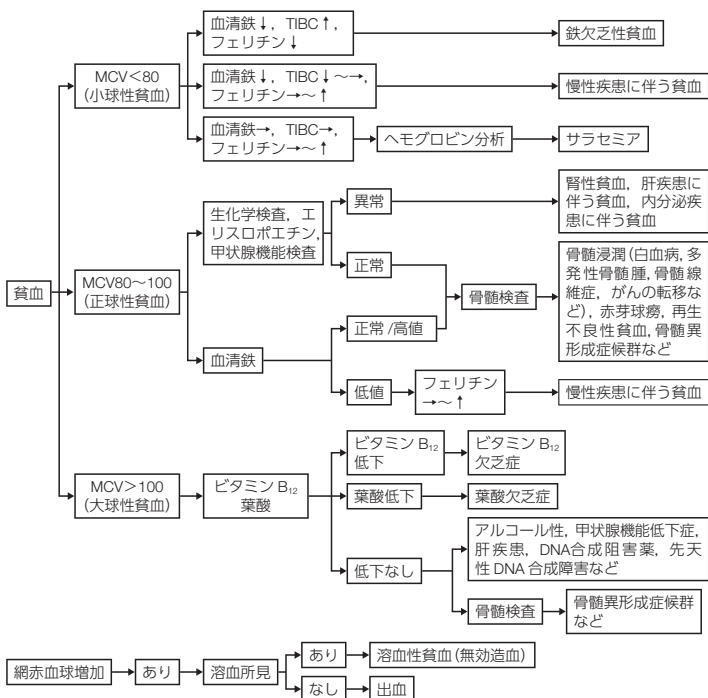


図 2-2-1 貧血の鑑別

- 診断アルゴリズムに従って素直に診断に至る貧血ばかりでなく、複数の病態の存在や非典型的な所見のために、アルゴリズムのみでは診断できない貧血も多い。
- 特に高齢者では複数の原因が同時に存在し、典型的な所見を呈さないことも多い。

>> 小球性貧血 (MCV<80 fL)

- 小球性貧血の原因は **鉄欠乏性貧血、が圧倒的に多い**。
- 特に月経のある女性の小球性貧血をみたら、まずは鉄欠乏性貧血を考える。
 - 「3 疾患からのアプローチ」>「1 鉄欠乏性貧血」[p.152]
- 慢性疾患に伴う貧血 (ACD) もしばしば見られる。

表 2-2-2 鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血（ACD）の鑑別

	Fe	TIBC	フェリチン
鉄欠乏性貧血	↓	↑	↓
慢性疾患に伴う貧血	↓	↓または→	→または↑

→「3 疾患からのアプローチ」＞「2 慢性疾患に伴う貧血（ACD）」[p.160]

- 血清鉄（Fe），総鉄結合能（TIBC），血清フェリチンを測定する（表 2-2-2）.
 - －鉄欠乏性貧血：Fe ↓ + TIBC ↑ + フェリチン ↓.
 - －ACD に伴う貧血：Fe ↓ + TIBC ↓ / → + フェリチン ↑ / →.
- Fe が低値でフェリチンの低下があれば，鉄欠乏性貧血を考える.
 - －フェリチン低下がなければ ACD を考える.
- 日本人でも「サラセミア」は意外に多い.
 - －貧血の程度に比べて MCV が小さく，鉄欠乏がないときに疑う.
 - －MCV は 60 fL 台のことが多い.

>> 正球性貧血（MCV 80～100 fL）

- 正球性貧血は，血算だけで診断することは難しいことが多い.
- アプローチには**血算以外の情報が重要**.
 - －手掛かりは問診・身体所見，血算以外の検査結果など様々な情報から得られる.
- 網赤血球増加があれば「溶血性貧血」を考える（図 2-2-1）.
 - －溶血を示唆する所見は，黄疸，LDH，間接ビリルビン高値，ハプトグロビン低値.
 - －ハプトグロビン低値の感度が高い.
 - 「3 疾患からのアプローチ」＞「3 溶血性貧血」[p.164]
- 網赤血球増加がなければ，以下の可能性を考え，アプローチする.
 - －骨髄疾患.
 - －ACD.
 - －腎性貧血.
 - －内分泌疾患による貧血.
- 基礎疾患が認められない場合は骨髄検査を考慮.

>> 大球性貧血 (MCV>100 fL)

- 大球性貧血の多くで MCV は 100～110 fL の間にある。
 - MCV>120 fL となることは少ない。
 - MCV>120 fL と大球性が著明な場合は「巨赤芽球性貧血」を考える。
 - 「3 疾患からのアプローチ」>「4 巨赤芽球性貧血」[p.174]
- 巨赤芽球性貧血でも初期には MCV<120 fL に留まったり、MCV 高値のみで Hb 低下を伴わないこともある。
 - 巨赤芽球性貧血では LDH と間接ビリルビンが高値となる。
 - LDH は著しい高値となることもある。
- 葉酸拮抗薬、DNA 合成阻害薬などの薬剤で MCV>130 fL の著明な大球性貧血になることがある。
- 溶血性貧血で容積の大きい網赤血球の割合が増加し、MCV が高値となり大球性貧血となることがある。
 - 「3 疾患からのアプローチ」>「3 溶血性貧血」[p.164]
- 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) では、MCV が著明に高値 (MCV>130 fL) な大球性貧血をきたすことがある³⁾。
- アルコール多飲、肝疾患で MCV が高値になることがある。
 - Hb の低下がないことも多い。
- 骨髄異形成症候群 (MDS) は MCV が高値に傾くことが多い。
 - MDS の網赤血球は正常、減少、増加、いずれの場合もある。
 - 高齢者の大球性貧血は MDS の初期像をみている可能性がある⁴⁾。

Consult

>> emergency

- 貧血が高度で血行動態が不安定な場合。
- 血球減少が高度、または感染症・出血症状を伴い、再生不良性貧血 (AA) や MDS が疑われる場合。
- 急性白血病が疑われる場合。
- 溶血性貧血に血小板減少を伴う場合。

>> consider

- 赤芽球癆 (PRCA), AA, MDS, 溶血性貧血が疑われ, 貧血は軽度で自覚症状に乏しく, 緊急性がない場合.
- リンパ節腫脹または脾腫を伴う貧血.
- 他の血球減少を伴う貧血.
- 精査しても診断がつかない貧血.

Clinical expertise

- 貧血の原因は鉄欠乏性貧血が圧倒的に多いが, 「貧血＝鉄欠乏性貧血」とは考えない.
 - －特に正球性貧血, 大球性貧血では鉄欠乏以外の原因を考える.
- 日常臨床では複数の原因が同時に存在し, 典型的な所見にならないことも多い.
 - －「鉄欠乏性貧血＋ α 」に注意する.

文献

- 1) Means RT, et al. : Anemia : general considerations. In : Means RT, et al., eds. : Wintrobe's Clinical Hematology, 15th ed. Wolters Kluwer, 2023 : 600-627.
- 2) 樋口敬和 : 3 ステップでマスターする血算ドリル. 総合医学社, 2023.
- 3) Higuchi T, et al. : Reticulocyte hemoglobin equivalent in patients with idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia : implication in the development of macrocytosis. Ann Clin Lab Sci 2021 ; 51 : 213-219. PMID 33941561.
- 4) Mahmoud MY, et al. : Unexplained macrocytosis in elderly patients. Age Ageing 1996 ; 25 : 310-312. PMID 8831877.

05

再生不良性貧血 (AA)

PocketPiece

- 汎血球減少.
- 診断するタイミングによっては 1~2 系統の血球減少.
- 低形成骨髓で診断.
- 成人例の大部分は特発性 (一次性).
- 軽症でも早期に免疫抑制療法開始を考慮.



Perspective

- 再生不良性貧血 (AA) は, 何らかの原因で骨髓の造血幹細胞が減少した状態 (低形成)^{1, 2)}.
- 末梢血ですべての血球が減少 (汎血球減少).
 - 診断のタイミングにより 2 系統あるいは 1 系統の血球だけが減少.
 - 血小板減少が先行することが多い.
- Hb < 10.0 g/dL, 好中球数 < 1,500/μL, 血小板数 < 10 万 /μL の 2 つ以上を満たし, 骨髓が低形成で原因となる他の疾患がない場合に診断¹⁾.
- 年間罹患率は 約 8/100 万人.
- 10~20 歳台と 70~80 歳台に発症のピークがある.
- 先天性と後天性に大きく分類される (表 3-5-1).

表 3-5-1 再生不良性貧血（AA）の分類

先天性	・ Fanconi 貧血 ・ 先天性角化異常症 (dyskeratosis congenita) ・ その他
後天性	・ 特発性 (一次性) ・ 二次性 (薬剤, 化学物質, 放射線, 妊娠) ・ 特殊型 (肝炎関連, 再生不良性貧血－発作性夜間ヘモグロビン尿症症候群)

Knowledge

- ・ 成人例の大部分は免疫学的機序により造血が抑制される特発性 (一次性).
- ・ 薬剤性には骨髓毒性をもつ薬剤は通常含めない.
 - － AA の原因であることが確認されている薬剤はクロラムフェニコールのみ.
- ・ 特殊型の肝炎関連は急性肝炎後に免疫機序により発症.
- ・ 再生不良性貧血－発作性夜間ヘモグロビン尿症症候群 (AA-PNH 症候群) は AA から PNH に移行する例と, AA と PNH を同時に合併している例がある.

>> 症 状

- ・ 貧血による全身倦怠感, 動悸, めまいなどの症状.
- ・ 好中球減少による易感染性による感染症や発熱.
- ・ 血小板減少による皮下出血, 粘膜出血などの出血傾向.
 - － 症状は血球減少の程度に応じてみられ, 血球減少の経過, 減少の程度により異なる.

>> 検 査

- ・ 汎血球減少.
 - － 1～2 系統の血球減少のこともある.
 - － 貧血は正球性貧血, 時に軽度の大球性貧血.
 - － 白血球減少は主に好中球減少による.
- ・ 網赤血球減少.
- ・ 血清エリスロポエチン (EPO) 高値.

表 3-5-2 再生不良性貧血（AA）の重症度基準（厚生労働省調査班）

重症度		条件
軽症	stage 1	stage 2～5 に該当せず，輸血を必要としない
中等症	stage 2	以下の 2 項目以上を満たす ①網赤血球数＜6 万 / μ L ②好中球数＜1,000/ μ L ③血小板数＜5 万 / μ L
	stage 2a	赤血球輸血を必要としない
	stage 2b	赤血球輸血を必要とするが毎月 2 単位未満
やや重症	stage 3	中等症＋毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする
重症	stage 4	以下の 2 項目以上を満たす ①網赤血球数＜4 万 / μ L ②好中球数＜500/ μ L ③血小板数＜2 万 / μ L
最重症	stage 5	好中球数＜200/ μ L＋以下の 1 項目以上を満たす ①網赤血球数＜2 万 / μ L ②血小板数＜2 万 / μ L

(文献 1 を基に作成)

Practice

>> 診 断

- 骨髄で細胞成分が減少し脂肪組織が増加していることで診断。
－巣状に造血細胞が保たれていることがあり，骨髄穿刺だけでなく必ず生検を行う。

>> 治 療

- 治療は原則として血液専門医により行われる。
- 血球減少の程度と赤血球輸血の必要性により重症度を判定し，重症度により治療方針を決定する（表 3-5-2）¹⁾。

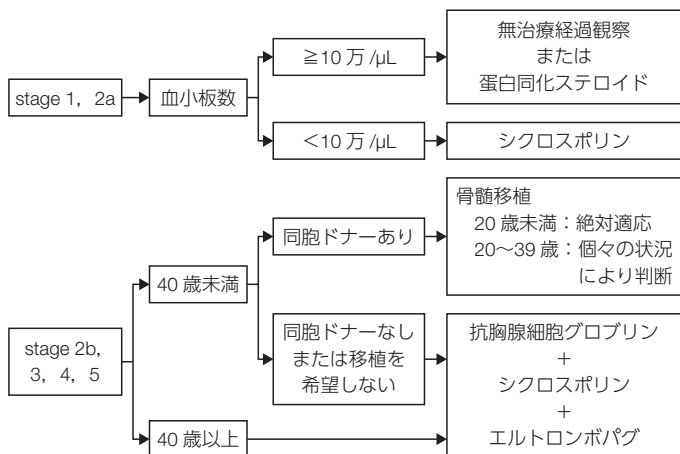


図 3-5-1 再生不良性貧血 (AA) の治療方針

(文献 1 を基に作成)

■ 特発性再生不良性貧血 (IAA) の治療 (図 3-5-1)

■ stage 1, stage 2a

- 無治療で経過観察されることが多かったが、現在では早期にシクロスポリンによる免疫抑制療法を開始することが推奨される。
- 血小板数 < 10 万 /μL の場合、シクロスポリンを開始。

💊 処方例

❖ シクロスポリン (ネオール®)

6 mg/kg/ 日 2 回に分割して内服

内服 2 時間後の血中濃度が 600 ng/mL 以上となるよう最少用量に投与量を調整

血清クレアチニンが前値の 150% に上昇したら減量

- 血小板数 ≥ 10 万 /μL の場合、免疫機序の発症への関与が乏しいと考えられ、経過観察または蛋白同化ステロイドを投与。

処方例

❖ メテノロン酢酸エステル（プリモボラン®）
10～20 mg/日 2～3 回に分服

■ stage 2b, 3, 4, 5

- 40 歳未満で同胞ドナーがいる場合には、20 歳未満では骨髄移植の絶対適応。
- 20～39 歳では個々の状況により骨髄移植を行うか判断する。
- 40 歳以上の場合、または 40 歳未満で同胞ドナーがいないか移植を希望しない場合は、抗胸腺細胞グロブリン+シクロスポリン+エルトロンボパグによる治療。

03

疾患からのアプローチ

Consult

>> emergency

- 重症感染症を合併した場合。
- 著しい出血傾向を認める場合。
- 汎血球減少が急速に進行している場合。

>> consider

- 汎血球減少を認めるが原因が同定できず、AA が疑われる場合。

MasterUp!

◆フォローを依頼されたら

- 治療終了後のフォロー、治療継続中で血球数が安定している場合に専門医受診の間のフォローなどを依頼されることがある。
 - ー 1～3 か月に 1 回、血液検査（白血球分画、網赤血球を含む血算、生化学スクリーニング）でフォロー。
 - ー 好中球減少による易感染性、免疫抑制療法の影響による細胞性免疫低下などのため、真菌感染、ウイルス感染にも注意。
 - ー 感冒様症状で受診した場合でも注意が必要。
- 貧血や血小板減少に対して定期的な輸血が必要な場合に輸血療法を依頼されることがある。

→「6 輸血療法」[p.401]

- シクロスポリン長期投与例では、腎毒性、高血圧にも注意.
- 蛋白同化ステロイド投与例では肝機能障害に注意.
 - －男性では前立腺がんに注意.
 - －女性では男性化について説明.
- 再発、増悪を示唆する血球減少の進行や、幼若好中球、芽球の出現、溶血所見など骨髄異形成症候群（MDS）やPNHへの移行が疑われる所見がみられたら、専門医に連絡.



Clinical expertise

■ 骨髄 MRI

- 骨髄 MRI は骨髄の細胞密度と脂肪化を評価でき、診断の参考になる.
- 骨髄の骨髄細胞の減少と脂肪組織の増加を反映.
 - －典型例では T1 強調像で均一な高信号.
 - －脂肪抑制像では均一な低信号.
 - －造血巣が部分的に残存している場合には不均一な信号強度.

📖 文献

- 1) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ：再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班, 2023.
https://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Aplastic_Anemia.pdf
(2025年7月閲覧)
- 2) Young NS : Aplastic anemia. N Engl J Med 2018 ; 379 : 1643-1656.
PMID 30354958.

03

高カルシウム血症

PocketPiece

- 多発性骨髄腫（MM）、成人T細胞白血病 / リンパ腫（ATL）で特に合併頻度が高い。
- 血清カルシウム ≥ 12 mg/dL は治療すべき！



Perspective

- 多発性骨髄腫（MM）や成人T細胞白血病 / リンパ腫（ATL）では、高カルシウム血症（hypercalcemia）を高頻度に合併する^{1,2)}。
 - MM：13～30%。
 - ATL：50～70%。
 - ATL以外の非Hodgkinリンパ腫（NHL）やHodgkinリンパ腫（HL）でも5～10%程度に合併することがある。
- 緊急の治療を要する高カルシウム血症は特にATLでみられる。
 - ATL以外では緊急の対応が必要なことは少ない。

Knowledge

>> 機序

造血器腫瘍で高カルシウム血症をきたす機序には、以下のようなものが挙げられる。

■ 液性悪性腫瘍性高カルシウム血症（HHM）

- ATL で高カルシウム血症をきたす機序.
 - －腫瘍細胞が副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP）を分泌.
 - －PTHrP は副甲状腺ホルモン（PTH）受容体と結合して PTH 作用をきたす.

■ 局所骨溶解性高カルシウム血症（LOH）

- MM で高カルシウム血症をきたす主な機序.
 - －腫瘍細胞が分泌する receptor activator of nuclear factor- κ B ligand（RANKL）により破骨細胞が活性化され、局所で骨吸収が亢進して溶骨性変化が起こる.

■ マクロファージが活性型ビタミン D 産生

- ATL 以外の悪性リンパ腫の高カルシウム血症に関与.

>> 症 状

- 軽度の場合は無症状.
 - －高カルシウム血症に特異的な症状でなく、何となく調子が悪い程度で見逃されていることもある.
- 血清カルシウム ≥ 12 mg/dL で倦怠感、疲労感、食思不振などが出現.
 - －血清カルシウム ≥ 12 mg/dL では治療すべき！
- 高度になると筋力低下が出現.
- さらに進行すると食思不振、悪心・嘔吐、便秘などの消化器症状や、尿濃縮力障害による多尿、脱水、口渇、腎機能障害なども出現.
- さらに高度になると傾眠、意識障害、錯乱などの神経症状も出現.
- 血清カルシウムが急速に上昇する場合は、より重篤な症状をきたしやすい.

>> 検 査

- 血清カルシウムは血清アルブミン値で補正した「補正血清カルシウム値」で評価.
 - －特に MM では血清アルブミンが低下していることが多い.
- Payne の式：補正血清カルシウム（mg/dL） $=$ 血清カルシウム測定値（mg/dL） $+ [4 - \text{血清アルブミン値（g/dL）}]$.

>> 治療

■ 生理食塩液輸液

処方例

❖ 生理食塩液

2,000～4,000 mL 24～48 時間で投与

- ・脱水の改善を最優先.
- ・特に高齢者などでは心不全に留意しつつ投与.

■ ループ利尿薬（フロセミド）投与

処方例

❖ フロセミド（ラシックス®）

5～10 mg 静注

脱水の是正後に尿量 2 L/ 日以上を維持するよう、投与量を調節しながら投与

- ・尿量の増加と尿中カルシウム排泄促進.

■ ビスホスホネート製剤投与

処方例

❖ ゾレドロン酸（ゾメタ®）

4 mg + 生理食塩液 100 mL 15 分で点滴静注

- ・骨吸収を抑制し、血清カルシウムを低下させる.
- ・1 週間後に高カルシウム血症が持続していたら再投与可.
- ・緊急時は骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）の懸念よりも優先され、歯科受診前でも投与.
- ・ビスホスホネートの効果が得られるまでには数日かかる.

■ カルシトニン製剤投与

処方例

❖ エルカトニン（エルシトニン®）

40 単位 + 生理食塩液 100 mL 1 日 2 回 1～2 時間で点滴静注

ビスホスホネートの効果が得られたら投与終了

04

緊急の対応

- 緊急でカルシウムを低下させる必要がある場合はカルシトニン製剤投与。
 - － カルシトニン製剤は投与後 2～6 時間で効果発現が期待される。

■ ステロイド投与

処方例

❖ プレドニゾロン（プレドニン®）

1 日 30～40 mg 1 日 2 回に分割して静注

- 造血器腫瘍ではステロイドが投与されることもある。

■ 血液透析

- 以下のような場合には血液透析を行う。
 - － 意識障害などで緊急で血清カルシウムを低下させる必要がある場合。
 - － 急速な腎障害の進行や他の治療で補正が難しい場合。
 - － 尿量を確保できない場合。

文 献

- 1) Sargent JTS, et al. : Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. Br J Haematol 2010 ; 149 : 465-477. PMID 20377591.
- 2) Halfdanarson TR, et al. : Emergencies in hematology and oncology. Mayo Clin Proc 2017 ; 92 : 609-641. PMID 28385197.

06

潜在性鉄欠乏症
(かくれ貧血)

Pocket Piece

- 鉄の不足により貧血以外にも多彩な症状をきたす。
- 一見、不定愁訴様の症状が多い。
- 疑って検査することが重要！



Perspective

- 貧血はなくても体内の鉄が不足して鉄欠乏による様々な症状をきたす。
 - 海外では“non-anemic iron deficiency”と呼ばれる^{1, 2)}。
 - 我が国ではマスメディア中心に「かくれ貧血」と呼ばれることが多いが、貧血はない（かくれていない！）。
 - 貧血は「血液中の赤血球（RBC）、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht）のうち、1つ以上が低下した状態」だが、潜在性鉄欠乏症（かくれ貧血）ではこれらの低下を伴わない。
- 倦怠感、集中力の低下、めまい、耳鳴り、頭痛、認知機能低下、身体機能の低下、パフォーマンス低下、イライラ感、レストレスレッグ症候群など多彩な症状をきたす（表 5-6-1）。
 - 一見して不定愁訴様の症状も多い。
 - 検査・治療されずに不定愁訴として放置されている症例も多い。
- 鉄の補充によりこれらの症状が改善する。

表 5-6-1 貧血以外に鉄欠乏が及ぼす影響

影響する機能	症状
認知機能	言語学習低下, 記憶低下, 認知機能低下, 視覚低下
身体機能	異食症 (pica) レストレスレッグ症候群 倦怠感, 疲労感, パフォーマンスの低下 運動機能低下 心機能低下 舌乳頭萎縮, 口角炎 咽頭違和感, 嚥下困難 上部消化管症状 爪の異常 (変形, 匙状爪) 皮膚乾燥, 肌荒れ 脱毛

Knowledge

- 体内の鉄の総量は 3~4 g でその大部分が赤血球に含まれるが, 約 130 mg が筋のミオグロビンに, 約 150 mg が各種酵素に含まれる。
- 鉄はヘモグロビン合成以外にも, ミトコンドリア機能, 酵素活性, DNA 合成・修復, 神経伝達物質の産生・機能に関与する種々の酵素・補酵素の機能に必要。
 - 鉄が不足すると, 貧血がなくてもこれらの酵素・補酵素の機能障害をきたす。

>> 検 査

- 血算, 血清鉄, 総鉄結合能 (TIBC), 血清フェリチンを検査。
- 血清フェリチンの基準値は貧血のない健常人の基準値で, 潜在的鉄欠乏状態にある健常人も含んだ基準値であることに注意が必要。
 - 実際には, 「平成 21 年国民健康・栄養調査報告 (厚生労働省)」によると, 20~49 歳の日本人女性の半数近くが鉄欠乏状態にある³⁾。
- 体内の鉄が不足すると, 以下の順に進行。
 - ①貯蔵鉄 (血清フェリチン) の低下。
 - ②血清鉄の減少。
 - ③平均赤血球容積 (MCV) 低下。
 - ④鉄欠乏性貧血。

- ①貯蔵鉄（血清フェリチン）の低下と②血清鉄の減少の段階が「潜在性鉄欠乏」.
- ③ MCV が低下しはじめると鉄欠乏性貧血の初期.
- 鉄欠乏性貧血の診断では血清フェリチン<12 ng/mL あるいは<15 ng/mL を鉄欠乏とすることが多い.
 - これらの数値は貧血の原因が鉄欠乏であると判断する基準.
- 血清フェリチン $\geq$ 15 ng/mL であっても鉄が機能に関与する酵素・補酵素の機能不全をきたす可能性がある.
 - これらの各酵素・補酵素が十分に機能するのに必要な血清フェリチンレベルはわかっていない.
- 日常臨床では**血清フェリチン<25 ng/mL**であれば鉄が不足していると考え.

Practice

- 血清フェリチン<25 ng/mL なら鉄剤投与.
 - 血清フェリチン $\geq$ 25 ng/mL を目指して経口鉄剤で鉄を補充.
 - ただし、現時点において鉄剤は貧血がない場合は保険適用外.
- 「3 疾患からのアプローチ」>「1 鉄欠乏性貧血」[p.152]

Clinical expertise

- European Restless Legs Syndrome Study Group は血清フェリチン<50 ng/mL のレストレスレッグ症候群患者に対する鉄剤投与を推奨している⁴⁾.
 - レストレスレッグ症候群患者では血清フェリチン $\geq$ 50 ng/mL を目標とする.

文献

- Pratt JJ, et al. : Non-anaemic iron deficiency-a disease looking for recognition of diagnosis : a systematic review. Eur J Haematol 2016 ; 96 : 618-628. PMID 26256281.
- Houston BL, et al. : Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults : A systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open 2018 ; 8 :

e019240. PMID 29626044.

- 3) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成 21 年国民健康・栄養調査報告。厚生労働省，2009。
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h21-houkoku-01.pdf> (2025 年 7 月閲覧)
- 4) Garcia-Borreguero D, et al. : Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. BMC Neurol 2011 ; 11 : 28. PMID 21352569.

`はじめに、のような`あとがき、

筆者の学生時代から卒業してしばらくの間は、医学に関する情報の多くを、テキスト、参考書や雑誌などの印刷媒体から得ていました。そのような時代は昔話で、今日では、以前の`医学書、という語が連想させるようなやや堅苦しくアカデミズムの香りが漂うものだけでなく、より実践的でカジュアルな印刷媒体やインターネットによる様々な形態の情報源に溢れ、膨大な量の極めて多彩な医学情報に容易にアクセスできます。内科領域では『ワシントンマニュアル』と聖路加国際病院の『内科レジデントマニュアル』くらいしかなかったマニュアルも、今日では様々な疾患や領域をカバーするものが出版されています。当然、血液疾患のマニュアルも素晴らしいものが何冊も出版されていますが、それらの主な対象は血液内科を目指す、あるいは専攻するレジデントや若い医師たちで、かなり専門性が高いマニュアルになっており、血液診療を専門としない医師が日常的に用いるのにはあまり向いていないように思います。一方、より広い内科診療やジェネラリストのためのテキストやマニュアルなどに記載されている血液疾患に関する内容は、多くの場合あまり実践的とはいえないように感じます。

この本は、血液疾患を専門としないけれども、日常診療の現場において、初診やその後のフォローなどで血液疾患患者の診療に携わる機会のある医師、ジェネラリスト、プライマリ・ケア医、総合診療医、ホスピタリストなどにとって、`日常の臨床の現場で丁度いい、くらいの血液疾患の臨床知を示して診療のマニュアルとなるような意図で企画されました。

他の領域と同様、血液疾患の診療も急激に変化しており、疾患の概念が大きく変わったり、新しくなったりしていますし、新たな診断、治療が確立し、画期的な薬剤も次々と登場しています。血液疾患のテキスト、マニュアルであればそのような最新の状況を踏まえた内容にするべきなのですが、本書はあくまでも`血液疾患を専門に診療していない施設で血液疾患を専門としない医師が日常診療で遭遇する状況、を対象として想定していますので、

血液専門医が診療にあたるべき領域には極力触れず、非専門医がここまで対応すれば十分と思われる範囲に留めてあります。したがって、原則として、血液を専門としない医師が対応できる疾患、対応が主な内容で、専門医に任せるべきものは専門医に引き継ぐまでの対応を想定しています。しかし、状況によっては、医療側の理由だけでなく患者側の理由により、専門医に引き継がずに自身で引き続き対応せざるを得ない状況に遭遇することもあります。そのような場合にどのように対応するかについても一部記載してありますので、専門性がやや高いと思われる疾患についても記載してあります。そのため、現時点における標準的な初期対応を主としていますので、疾患によっては専門性が高い内容も含まれていたり、血液疾患を日常的に診療していない施設では使用されたことも聞いたこともないような薬剤も記載されていることをお断りさせていただきます。

筆者は、これまでジェネラリストマインドを持った血液専門医でありたいと心掛けてきましたが、本書の執筆に当たっては、医療法人明医研ハーモニークリニック（さいたま市）の先生方からご意見やご助言をいただき、日常臨床の現場により即した内容になりました。ここに感謝の意を表させていただきます。最後に、企画から出版まであらゆる面でサポートいただいた株式会社シチズンシップの小室裕太郎様に深謝いたします。

2025 年 7 月七夕の夜に