

1. 貧血・赤血球増加症

宮腰重三郎

要約 高齢者の貧血の原因は多岐にわたる。また、その症状は典型的ではなく、基礎疾患の症状が前面に出ることがあるため、常に、貧血を考慮に入れた診療と検査が重要である。治療可能、治癒可能な貧血があるため、検査は充分に行い、赤血球恒数 平均赤血球容積 (MCV) が、貧血の鑑別に有用である。骨髄異形成症候群や多発性骨髄腫などの血液疾患が少数ながら存在するが、治療の進歩が著しく、疑われたら速やかに専門医に紹介するほうが望ましい。赤血球増加症の鑑別も貧血同様重要である。

Key words : 高齢者の貧血, 赤血球恒数 平均赤血球容積 (MCV), 二次性貧血, 真性赤血球増加症, 偽性赤血球増加症

(日老医誌 2014; 51: 510-516)

高齢者貧血の定義

高齢者の貧血の定義は、海外では若年者と同様に WHO 基準が用いられ、男性で Hb13.0 g/dL 未満、女性で Hb12 g/dL 未満とされている。本邦において、白倉らが60歳以上の老人ホーム入所者の末梢血液像の検討より¹⁾、Hb 値が平均値-2SD となる 11.0 g/dL 未満を男女問わず貧血の基準値とすることが実用的と考えられ、11.0 g/dL 未満を高齢者の貧血と定義することが多い。

赤血球増加症の定義

2001年と2008年のWHO分類での診断基準の比較では、真性赤血球増加症では JAK2 遺伝子変異がほぼ全例に証明され、2次性多血症等では証明されないことから、重要な大基準の1つに挙げられている (表1)。

高齢者貧血の症状

高齢者の貧血で最も多い原因は鉄欠乏性貧血で、残りの多くは二次性貧血である。その為、高齢者の貧血は慢性に進行することが多く、貧血症状は典型的ではない。つまり、高齢者の貧血の症状は、合併する基礎疾患の悪化による症状が前面に出ることである。意識障害、認知

症の進行、歩行障害などの精神神経症状、呼吸困難、狭心症、心不全、起立性低血圧などの呼吸器・循環器症状、食欲不振、味覚障害、体重減少、口内炎/舌炎などの消化器症状など多彩な症状を呈することが特徴である²⁾。ビタミン B12 欠乏性貧血では、味覚障害から食欲低下を招くことがある。典型例では Hunter 舌炎を呈する。また、亜急性連合性脊髄変性症及び時に認知症を引き起こすことがある。鉄欠乏性貧血でも舌炎や匙状爪 (spoon nail) が認められる。腰痛を主訴として受診し、貧血を合併した場合は、使用している非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) による消化管出血や多発性骨髄腫も鑑別に挙げる必要がある。さらに、狭心症/心筋梗塞、不整脈、深部静脈血栓症や脳梗塞後に抗血小板薬や抗凝固剤を服用している症例は、易出血性特に消化管出血に注意する必要がある。定期的に検診を受けても、判断をする医師が、後述のように老人性貧血の一言で片付けられてしまうことが見受けられる。貧血の原因によっては、治療/治癒可能な疾患が隠れていることがあり、十分な検査が必要である。

赤血球増加症の症状

臨床経過が緩徐で長期間にわたるため、健診などで偶然、検査異常値として発見されることが多い。しかし、進行すると、赤ら顔、結膜の充血、全身掻痒感、高血圧などの症状や所見が認められる。さらに、循環血球量が増加したことによる血液粘度の上昇に起因する症状として、頭痛、耳鳴り、めまい、視野障害、手や足の冷感や

表1 真性赤血球増加症の診断基準

2001年 WHO 診断基準	2008年 WHO 診断基準
A1 赤血球量が平均正常予想値の25%を超える。 もしくはヘモグロビン値が、男性 18.5 g/dL、女性 16.5 g/dL を超える A2 以下の二次性赤血球増加症を除外する 家族性赤血球増加症 エリスロポエチン高値 低酸素血症（動脈血酸素飽和度<92%） 酸素親和性の高いヘモグロビン異常症 エリスロポエチン受容体異常症 エリスロポエチン産生腫瘍 A3 脾腫 A4 骨髄細胞にクローナルな遺伝子異常を認めるが、フィラ デルフィア染色体やBCR-ABL1融合遺伝子を認めない A5 内因性赤芽球コロニー形成 B1 血小板数>40万/ μ L B2 白血球数>12,000/ μ L B3 骨髄生検で赤芽球や巨核球の造成を伴う汎過形成を認める B4 血清エリスロポエチン低値	大基準 1 ヘモグロビン値が男性 18.5 g/dL、女性 16.5 g/dL を超える もしくは、赤血球量増加を示すその他の所見の証明 ●ヘモグロビン値もしくはヘマトクリット値が、年齢、性別、 居住地の高度を考慮した基準値の99%タイルを超える ●ヘモグロビン値が男性 17 g/dL、女性 15 g/dL を超え、かつ、 個々の症例の基準値より2 g/dL以上上昇している場合 ●赤血球量が予測値の25%を超える 2 JAK2V617F もしくは昨日手金い類似な JAK2 変異が存在 小基準 1 骨髄生検において、赤芽球系、顆粒球系 および巨核球系細胞の著明な増殖による過形成 2 血清エリスロポエチン低値 3 内因性赤芽球コロニー形成
A1+A2に加えてA3～5のうち1項目またはBのうち2項目を満たす	2つの大基準と小基準を満たす 大基準1と2つの小基準を満たす

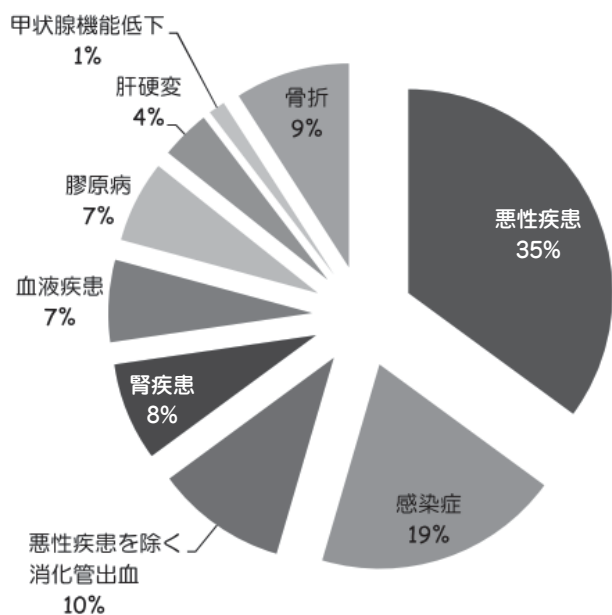


図1 高齢者貧血の原因
文献2より改変

痛みなどの症状が出現し、脳梗塞や心筋梗塞を起こすことがある。

一方、骨髄増殖性疾患としての真性赤血球増加症と鑑別しなければならない、相対的赤血球増加症がある。60歳代に多く、70歳代では逆にその頻度は減少する。高齢者の赤血球増加症のうち最も頻度が高く、ストレス下

に置かれ、喫煙、アルコール多飲者に多く、小太り、赤ら顔、高血圧を高頻度に合併する。その詳細な機序は不明であるが、循環赤血球量は増加していないが循環血漿量が減少し、相対的に赤血球増加をきたす疾患である。偽性赤血球増加症、ストレス多血症やGaisböck's diseaseともも言われている。真性赤血球増加症とは根本的に治療が異なるため、鑑別診断は慎重に行わなければならない。

真性赤血球増加症と同様に絶対的赤血球増加症をきたす疾患として、血清エリスロポエチンが高値になる病態、つまり慢性呼吸不全や心不全による低酸素状態やエリスロポエチン産生腫瘍（腎細胞がん、肝細胞がん、小脳腫瘍、子宮筋腫などの報告がある）などを鑑別する必要がある。

各疾患の検査と治療

高齢者の貧血の原因は多岐にわたり（図1）、鉄欠乏性貧血、二次性貧血および骨髄自体に原因のある高齢者に頻度が高い骨髄異形成症候群や多発性骨髄腫などの血液疾患に大きく分類される²⁾。

一般的な血液検査をおこない、赤血球恒数を確認する。特にMCVが鑑別に有効である。MCVが80 fL以下であれば鉄欠乏性貧血を強く疑うが、慢性炎症や悪性疾患にともなう、いわゆるAnemia of chronic disease (ACD)、二次性貧血（続発性貧血）でも同様に小球性貧血になることがある。Fe、総鉄結合能：TIBC（不飽

表 2-1 銅欠乏に伴う症状

- 血球減少
白血球減少
貧血：小球性，正球性，大球性
血小板減少は少ない
- 色素沈着減少
- 動脈瘤
- 痔核
- 骨形成不全
- 神経障害（亜急性連合側索症候群）
- 脳梗塞，心筋梗塞の risk

表 2-2 銅欠乏症のリスク
ファクター

- 胃切除術後
- 小腸切除術後
- 慢性の吸収不良
- 長期間の絶食，補液
- 亜鉛摂取

和鉄結合能：UIBC)，Ferritin の測定を行う必要がある。

MCV が 101 fL 以上の場合，葉酸欠乏やビタミン B 12 欠乏症の鑑別をする必要がある。さらに，網状赤血球が高値の場合，まず自己免疫性溶血性貧血を鑑別するためにクームス検査を施行する。また，急性出血後の網状赤血球の急速な上昇も考慮に入れる必要がある。赤血球のみの異常ではなく，白血球，血小板数に異常がある場合は，骨髓異形成症候群を鑑別する必要があり，骨髓穿刺が必要となる。

MCV が正常の場合は，腎性貧血や汎血球減少があれば再生不良性貧血も考慮する必要がある。また，高齢者に多く使用される利尿剤でも，骨髓抑制の副作用があり，貧血のみならず，血小板減少も起こる。

前述の腰痛に貧血を合併している場合は多発性骨髄腫を考慮し，総タンパク値，ZTT/TTT や A/G 比の検査が診断のきっかけになることがある。さらにタンパク電気泳動や免疫電気泳動で monoclonal protein の検索をする。時に骨髓異形成症候群を合併することがあるので白血球分画も重要である。

鉄欠乏性貧血と診断されれば，胃がん，大腸がん，胃十二指腸潰瘍などを考慮し，消化管出血の精査を行う。検査時には，多くの高齢者は抗血小板剤や warfarinなどを基礎疾患で服用していることが多いため，しっかりと病歴と処方薬を確認する。複数の医療機関を受診していることもよく経験し，いわゆるお薬手帳などを参考にする。

鉄剤は嘔気，食欲低下，便秘や下痢などの消化管の副作用が多く，処方をしていても内服しているかが不明なこともあるため，通常鉄剤を内服すると黒色便になるため必ず受診時には便の性状を確認している。

胃切除後 5 年くらい経過しておこる貧血として，ビタミン B12 欠乏症がある。高齢者では慢性胃炎を合併している症例が多く，胃切除術にかかわらず，ビタミン B12 欠乏も多く経験する。味覚障害に伴う食欲低下から始ま

り，徐々に体重減少が進行し，亜急性連合性脊髄変性症による ADL の低下，認知症の進行（高齢者の貧血症状やビタミン B12 欠乏自体による認知症の進行），最後に脱水症となり救急外来を受診することがある。このような場合，典型的な Hunter 舌炎を認める場合が多い。ビタミン B12 投与後速やかに，血小板や白血球の増加，LDH の低下が認められるが，貧血の改善には時間を要することが，高齢者の場合多い。若年者ではビタミン B12 投与後 4～7 日目に劇的な網状赤血球の増加を認めることが多いが，高齢者では遅れる傾向にある。網状赤血球の劇的な増加がないからといって，反応がないとは考えずに，根気よく経過を追うことが肝要である。また，若年者と同様に鉄欠乏性貧血を経過中に合併してることがあり，鉄剤の併用を必要とする。

胃切除は，ビタミン B12 欠乏症の原因のみならず，銅欠乏症のリスクファクターの 1 つである。また，銅の吸収は，亜鉛と競合するため，臭覚障害，味覚障害時に使用する亜鉛製剤を長期間使用すると銅欠乏性貧血が発症する。骨髓異形成症候群様の骨髓像を呈し，骨髓所見からでは，銅欠乏性貧血の診断を下すことは難しい³⁾。ビタミン B12 欠乏症と同様な亜急性連合性脊髄変性症も合併することがある。亜鉛製剤の中止と銅を多く含む食事（サプリメントただし銅単独のものが良い，甲殻類，鳥賊，コーヒー，ココア）にて改善する疾患であり，血液専門医も十分に注意する必要がある（表 2-1，2-2）。

ACD は，血液疾患以外の何らかの基礎疾患のために生じる貧血である。その基礎疾患は，感染症や膠原病に伴う慢性炎症，悪性疾患，腎疾患，肝疾患や内分泌疾患が挙げられる。内分泌疾患では甲状腺機能低下症の頻度が高い。

ACD は，網内系細胞からの鉄放出障害による骨髓内で赤血球系の鉄利用障害である。慢性炎症が存在すると IL-6，TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインにより肝臓でペプチドホルモンであるヘプシジンの産生が誘導される。ヘプシジンは網内系細胞にあるフェロポルチン-1 と結合し，フェロポエチン-1 を分解することで，網内系細胞からの鉄放出が抑制される⁴⁾。さらにヘプシジン

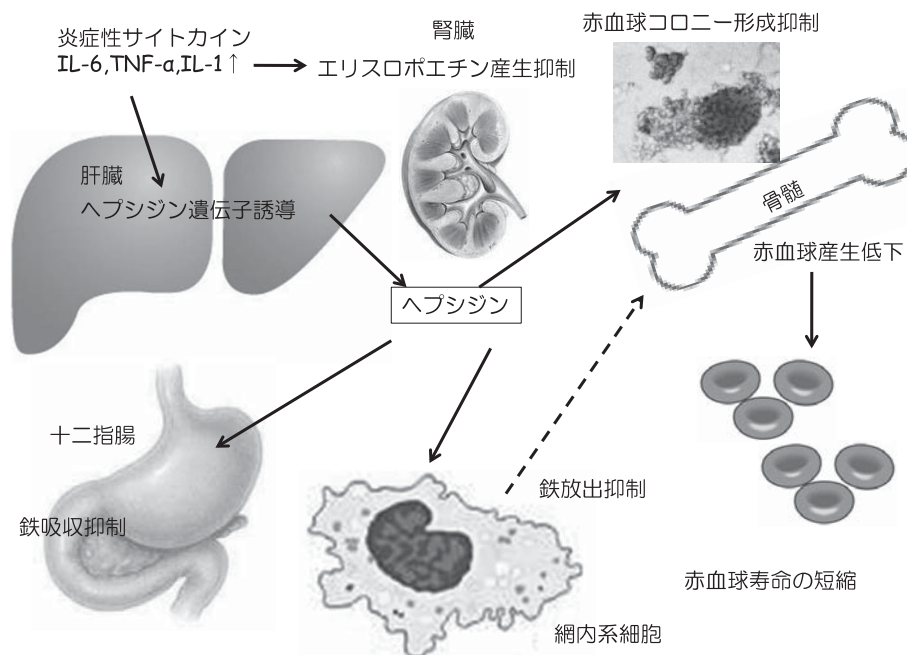


図2 炎症性疾患に伴う貧血のメカニズム

表3 各病態における血清鉄、鉄結合能とフェリチン

慢性炎症に伴う貧血	鉄欠乏性貧血	慢性炎症に伴う貧血に鉄欠乏性貧血の合併
<p>血清鉄 ↓</p> <p>総鉄結合能 ↓ 不飽和鉄結合能 ↓</p> <p>フェリチン ↑</p>	<p>血清鉄 ↓</p> <p>総鉄結合能 ↑ 不飽和鉄結合能 ↓</p> <p>フェリチン ↓</p>	<p>血清鉄 ↓</p> <p>総鉄結合能 ↓ 不飽和鉄結合能 ↓</p> <p>フェリチン ↑</p>
一般的には高値、時に正常	一般的には低値、時に正常	

は十二指腸粘膜からの鉄吸収を抑制する。ACD症例のヘプシジン自体による赤芽球コロニーのアポトーシス誘導によるコロニー形成能の抑制⁹⁾やエリスロポエチンへの反応性の低下も貧血の一因となっている。炎症性サイトカインは腎臓や肝臓でのエリスロポエチン産生を抑制し、マクロファージを活性化することやNO・活性酸素による赤血球膜障害による赤血球寿命の短縮も、貧血のメカニズムの1つとして報告されている(図2)。

貧血の原因となっている基礎疾患の存在が重要であるが、ACDの診断には苦慮することが多い。慢性関節リウ

マチなどに使用する非ステロイド系消炎鎮痛剤による消化管出血などは、慢性炎症にともなう貧血に、鉄欠乏性貧血を合併することがある。典型的な鉄欠乏性貧血は、Fe値低値、TIBC(UIBC)高値、Ferritin低値となり、慢性炎症等にともなう場合は、Fe低値、UIBC低値、Ferritin正常から高値、両者を合併した場合はFe低値、UIBC低値、Ferritin正常から低値となる⁶⁾。表3に血清鉄、総鉄結合能、不飽和鉄結合能、フェリチンの各疾患におけるパターンを示した。しかしこのパターンのみでは診断することができない病態もあり、最終的には可溶

表4 再生不良性貧血を起こし
える薬剤

抗リウマチ剤	金製剤 penicillamine
抗生剤	chlormphenicol sulphonamide azithromycin
抗炎症剤	indometaci phenylbutazone naproxen
抗けいれん剤	phenytoin valproic acid carbamazepine
抗甲状腺剤	methimazole propylthiouracil
糖尿病剤	chlorpromide
利尿剤	furosemide
高尿酸血症剤	allopurinol
その他	interferon cyclosporine

性トランスフェリン受容体を測定することが、鑑別に有用であると報告されている。本邦では保険適応になっていない。従って、出血源の検索をすることが必要となる場合が多い。

治療は、基礎疾患の治療が重要で、基礎疾患が改善すれば貧血も改善する。しかしながら、必ずしも基礎疾患が治癒するとは限らず、腎性貧血に使用するエリスロポエチンを投与することで貧血の改善することが報告されているが、本邦では保険適応ではなく、さらに血栓症のリスクが増加することが報告されている⁷⁾。したがって、本邦においてACD症例で、Hb7 g/dL程度を目安に、貧血症状を考慮しつつ輸血が行われているのが現状である。

炎症性貧血の基礎疾患の膠原病においては、ACD以外の貧血も考慮しなければならない。SLEでは、自己免疫性溶血性貧血、各種自己抗体やT細胞が造血細胞を傷害することで起こる骨髄不全、免疫抑制状態でのサイトメガロウイルス感染症、メソトレキセートなどの免疫抑制剤による骨髄抑制や骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の2次生悪性疾患の合併、リウマチ・膠原病を

基礎疾患とした血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群、膠原病に合併する腎障害に起因する腎性貧血、非ステロイド系消炎鎮痛剤による消化管出血なども考慮する必要がある。

高齢者は多岐にわたる疾患を合併していることが多く、したがって多種類の薬剤を服用していることが多い。抗血小板剤やワーファリンによる出血傾向を原因とした鉄欠乏性貧血と異なり、薬剤自体により起こる貧血を薬剤性貧血という。

薬剤性貧血は、溶血性貧血と非溶血性貧血に大別できる。溶血性貧血は薬剤が関与する免疫学的機序によるものとして、キノジン、キニン、リファンピシン、セファロスポリンなどの抗生剤による免疫複合体型、ペニシリン、セファロスポリンなどの抗生剤によるハブテン型、メチルドーパなどによる自己抗体型にさらに分類できる。再生不良性貧血など高度な骨髄抑制をもたらす薬剤も多岐にわたる(表4)。詳細は清書を参照のこと。薬剤による貧血は因果関係を直接証明することは難しく、その診断は容易ではないが、日常診療では常に考慮すべきことである。

老人性貧血という概念がある。加齢に伴う腎臓のエリスロポエチン産生低下/反応性の低下、自己幹細胞自己複製や造血能の低下およびアンドロゲンレベルの減衰による赤血球造血能の低下などが原因と考えられている。1年以上安定した貧血があり、貧血の原因が特定できないものを言うが、上記の疾患を十分に鑑別したうえで診断を下す必要がある。安易に老人性貧血と診断をしてはいけない。1回の検査で診断がつかない場合が多く、経過中に貧血の進行があるようであれば、再度検査を施行する必要がある。

赤血球増加症の鑑別は診断基準に準じて行う。JAK2遺伝子変異の検査は保険収載されていないが、確定診断には重要な検査であり、血液専門医への紹介が必要である。循環血球量の測定は絶対的赤血球増加を確認するために行われているが、施行可能な施設は限られている。ヘモグロビン値が男性18.5 g/dL(ヘマトクリット値56%以上)、女性16.5 g/dL(同50%以上)を超える場合は、循環血球量が全例増加していたとの報告もあるが、循環血球量をヘモグロビン、ヘマトクリット値で代用できるかは意見が分かれている。

真性赤血球増加症の治療は、瀉血療法、ハイドロキシウレアなどの抗がん剤と血栓の予防として抗血小板剤が投与される。絶対的赤血球増加症である2次性赤血球増加症の治療は、基礎疾患の治療を優先する。しかし、血栓のリスクが高い症例では、瀉血を行うこともある。

一方、相対的赤血球増加症においては、体重コントロール、高血圧の治療、ストレスの回避等真性赤血球増加症とは全く異なるため、前述のように鑑別診断には慎重を要する。

最後に

高齢者の貧血は、典型的な症状を呈さないことがあり、常に貧血を考慮し、的確な検査を施行する必要がある。どのような原因であろうと、貧血と診断し、漫然と造血剤と称して鉄剤を処方している医師が多い。少なくとも貧血の原因を検索するか、血液専門医にコンサルテーションすることを推奨する。

文献

- 1) 白倉卓夫, 村井善郎, 武田敏雄, 森 徳雄: 老年者末梢血液像と赤血球産生能の変化. 日老医誌 1978; 15: 151-157.
- 2) Ohta M: Management of Anemia in the Elderly. JAMA 2009; 52: 219-222.
- 3) Gregg XT, Reddy V, Prchal JT: Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. Blood 2006; 100: 1493-1495.
- 4) Ganz T: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102: 783-788.
- 5) Dallaglio G, Law E, Means RT Jr: Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. Blood 2005; 107: 2702-2704.
- 6) Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al: Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. Blood 2009; 113: 5277-5286.
- 7) Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373: 1532-1542.

理解を深める問題

問題 1. 高齢者の貧血の記載で誤っているものはどれか。

- a 高齢者診療において、典型的な貧血症状がなくとも、常に貧血を念頭に置くことが重要である。
- b 高齢者における貧血の定義は、男女ともに 11 g/dL 以下とする方が実際的である。
- c 高齢者の貧血の原因として、血液疾患が最も多い。
- d 高齢者の貧血症状は、自覚症状に乏しかったり、基礎疾患の悪化として認められることある。
- e 赤血球恒数 平均赤血球容積 (MCV) が、貧血の鑑別に有用である。

問題 2. 高齢者の貧血に対する検査で正しいものを 2 つ 選べ。

- a MCV が低値の貧血 (小球性貧血) は、全例鉄欠乏性貧血である。
- b MCV が高値の貧血 (大球性貧血) は、全例ビタミン欠乏性貧血である。
- c MCV が正常の貧血 (正球性貧血) は、全例腎性貧血である。
- d 自己免疫性溶血性貧血は MCV が高値になる。
- e 2 系統以上の血球減少を認める場合は、骨髄異型性症候群を考慮する。

問題 3. 高齢者の貧血治療で正しいものを 2 つ 選べ。

- a 貧血があれば、原因にかかわらず鉄剤を投与する。
- b 鉄欠乏性貧血を認めた場合、消化管出血の精査と治療が重要である。
- c 高齢者のビタミン B12 欠乏症では、ビタミン B12 投与後速やかに貧血が改善する。
- d 銅欠乏性貧血の原因として、漫然とした亜鉛投与があげられるため、診断後速やかに亜鉛を中止する。
- e Anemia of chronic disease (ACD) は、エリスロポエチン投与で速やかに改善する。

問題4. 高齢者の赤血球増加症において誤っているもの
を1つ選べ.

- a 絶対的赤血球増加症と相対的赤血球増加症がある.
 - b 絶対的赤血球増加症には、真性赤血球増加症と2次性赤血球増加症がある.
 - c 赤血球増加症の症状は、循環赤血球量の増加に伴うものである.
 - d 絶対的赤血球増加症と相対的赤血球増加症の治療は同じである.
 - e 真性赤血球増加症の診断にはJAK2遺伝子変異の証明が重要である.
-