

## 4. 検査上、可能性のある血球数異常

佐藤 尚武

**要 約** 血球数を含む検査値が、異常か否かを判断するための目安として基準範囲があるが、高齢者においては基準範囲の設定が難しい。そのためどのような視点で判断するかを明確にする必要がある。赤血球系の血算値や赤血球指数、血小板数は、加齢変動が明確に認められるので、異常か否かの判断にあたってはこれに注意する必要がある。また偽性血小板減少をはじめとする他の変動要因についても、これを考慮し、慎重に判断する必要がある。

**Key words** : 基準範囲, 加齢変動, 偽高値, 偽低値, 偽性血小板減少

(日老医誌 2014 ; 51 : 531-535)

## はじめに

本特集のテーマは「高齢者の血球（数）異常」であるが、高齢者においては、何をもって血球数異常と判断するのか、その判断自体が難しい。判断基準が明確でないからである。本稿では、まず高齢者の血球数に関して、その判定・判断を困難にしている要因について述べる。またこれに関連して、血球数の生理的変動、特に経年変化について述べる。

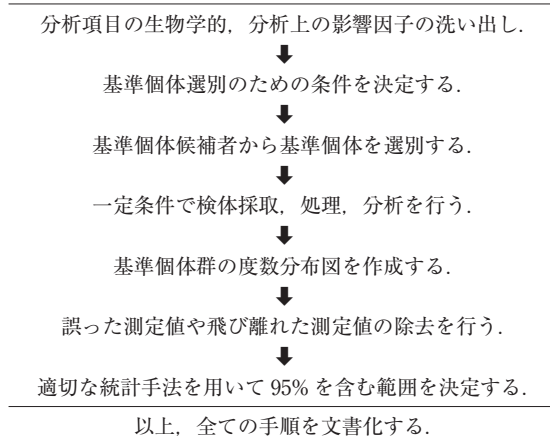
次いで、筆者に与えられたテーマである「検査上、可能性のある血球数異常」について述べるが、ここで記すことの多くは一般的な血球数の変動要因であり、高齢者に限ってみられるものではないことをお断りしておく。

## 高齢者の血球数異常とは

血球計数（血算）に限らず、検体検査の結果は一般的に基準範囲との比較で判定される。この基準範囲は、基準個体を選別することにより、その測定値から算出される（表1）<sup>1)2)</sup>。しかし高齢者においては、この基準個体の選別自体が難しいので、当然の結果として基準範囲の設定も困難になる。高齢者における基準個体の選別を困難にしている主な理由は以下の通りである。

- 高齢者においては健康な個体が得られにくい。
- 高齢者においては、老化の程度など健康に関連する

表1 臨床検査の基準範囲設定手順



要因の個人差が大きい。

高齢者においては、若年成人と同じように健康状態を厳密に定義して基準個体を選別しようとする、選別される個体はどうしても少なくなってしまう。そこで老化に伴う潜在的な病的状態をある程度許容すると、基準個体選別のために設定した条件によって、基準個体群はかなり変わってくる。その結果、得られた基準範囲は、基準個体選別のための条件によって大きく変動する。実際、基準個体群をどのように設定するかによって、高齢者の基準範囲はかなり変動することが知られている<sup>3)</sup>。そのため、高齢者においてはどのような視点で異常を判断するかを明確にし、これに適した基準範囲を利用する必要がある。

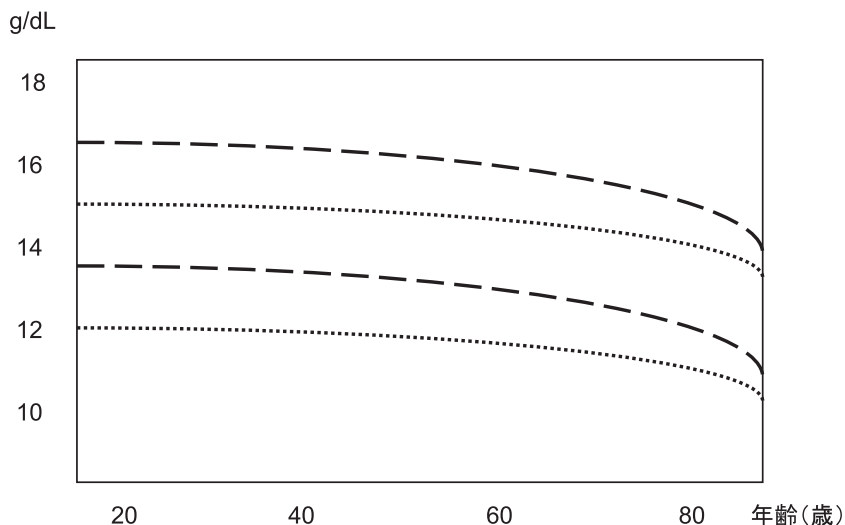


図1 成人におけるHbの経年変化  
(破線；男性，点線；女性，上の線は基準範囲上限，下の線は基準範囲下限)  
文献5)より引用改変

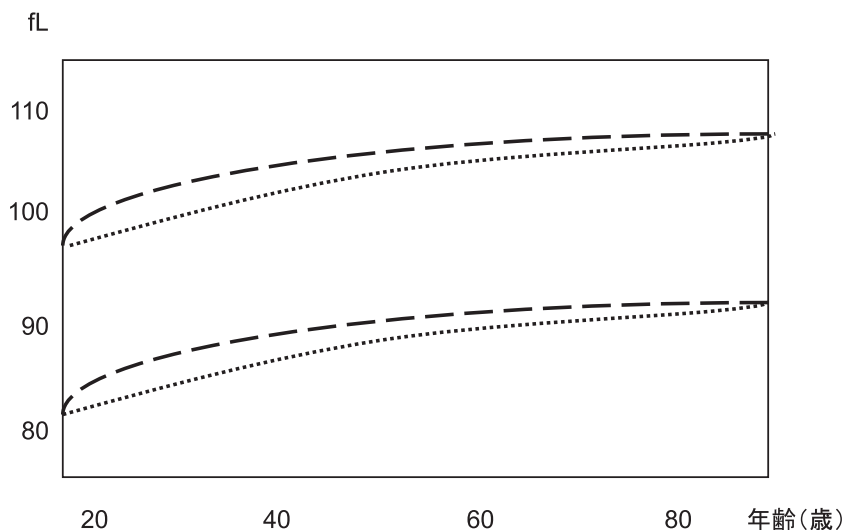


図2 成人におけるMCVの経年変化  
(破線；男性，点線；女性，上の線は基準範囲上限，下の線は基準範囲下限)  
文献5)より引用改変

### 血球数の加齢に伴う生理的変動

次に高齢者にみられる血球数の生理的変動として，経年変化（加齢変動）をみてみる。

赤血球系の血算値（赤血球数（RBC），ヘモグロビン濃度（Hb），ヘマトクリット値（Ht））は，加齢と共に低下するが，特に男性の方が低下は著しい（図1）。赤血球系の血算値は閉経期以降，男女差が消失するとされることもあるが，HbやHtは高齢者でも性差が存在する。

しかしRBCは80歳代以降，男女差はほとんど消失する。一方，平均赤血球容積（MCV）や平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）と言った赤血球指数は，年齢と共に少しずつ上昇する傾向を認める（図2）。性差は目立たないが，強いて言えば男性の方が僅かながら高く，この傾向はMCVよりMCHCの方が顕著である<sup>4)5)</sup>。

白血球数（WBC）については，加齢による明確な変動は認められず，血小板数（Plt）は赤血球系血算値と同じように，加齢に伴って徐々に低下する。共に全年齢

表2 血球数の生理的変動（年齢変動と性差を除く）

	RBC, Hb, Ht	WBC	Plt
採血時の体位	臥位採血<立位採血		
気圧	高地滞在で上昇		
採血部位	耳朶血>静脈血>指頭血		
肥満	上昇		
喫煙	上昇	上昇	
運動		上昇	不定の変動
採血時のストレス		上昇	

にわたって性差は認められないが、20～60歳代の男性はWBCの上限値がやや高い傾向を認める<sup>5)</sup>。これは喫煙習慣や採血時の安静度の違いが影響していると推定されている。

以上の変化が純粋に加齢に伴う生理的変動か、或いは加齢に伴う身体機能の低下や潜在的な病的状態を反映したのか、は不明である。沖縄在住の、ADL (activities of daily living) が井上法で80%以上の百歳の高齢者を調査した結果では、Pltを除き上記と同様の結果を認めている。ただしADLが低下するにしたがって、赤血球系血算値が低下する傾向を認めたとされている。なおPltは百歳の高齢者で高値傾向を示していた。またADLの低下した男性でPltが高い傾向を認めており、貧血に対する反応性変化ではないかと推定されている<sup>6)</sup>。

### 加齢変動以外の血球数異常

加齢変動と性差以外の血球数の異常について記す。なお、ここで述べることは基本的に高齢者に特有のものでなく、他の年齢層でもみられるものである。

#### ①加齢変動・性差以外の生理的変動

加齢変動と性差以外の生理的変動を表2に示す。

高齢者では立位採血が困難で、臥位採血をせざるを得ない場合があるが、その場合血球数は低下する。喫煙による赤血球系血算値の上昇は、煙中のCOがHbと不可逆的に結合することにより、代償的に上昇すると考えられている。WBCは採血直前の喫煙でも上昇するとされる。またWBCは運動による変動が大きく、軽い運動でも上昇するので、採血時は安静が必要である。安静が保てない場合、WBCは上昇する可能性がある。血小板数も激しい運動の直後に測定するとかなり変動するとされるが、高値を示す場合と低値を示す場合があり、一定の傾向はないとされている<sup>5)</sup>。

#### ②技術的変動要因

次に技術的要因による血算値の変動について述べる。

測定系への干渉等により血球数等の血算値が異常を呈する現象で、主なものを表3に示す<sup>5)7)~9)</sup>。

採血手技の不良や抗凝固剤との混和不十分のため、検体凝固を生じると、フィブリン塊に各血球が取り込まれ、各種の血算値が偽低値を示す。また各血球や血漿は比重が異なるため、検体採取後ある程度放置すると、検体内での分布が不均等になる。そのため測定前に攪拌を行わないと、血球数を含む血算値は偽低値や偽高値を呈する。これは全ての血算値でみられる現象であるが、比重が最も重い赤血球系の血算値で起こりやすい。

自動血球計数機では、原則的に赤血球、白血球、血小板を大きさに基づいて識別する。しかし赤血球と白血球については、大きさがかなりオーバーラップするため、WBC測定時は赤血球を溶血処理して除去する。一方、RBC測定時は白血球も測り込んでいるが、赤血球に対して白血球は数が著しく少ないため、通常は無視できる。しかし $5 \times 10^9/L$ を超える白血球の著増がある場合、RBCは偽高値を示す可能性がある。また赤血球の溶血不良があると、WBCは偽高値を呈する。

巨大血小板は大きさに赤血球や白血球と認識される可能性があるため、RBCやWBCの偽高値の原因となる。逆に血小板と認識されなくなるため、Plt偽低値の原因ともなる。同様に破碎赤血球や著しく小型の赤血球が増加している場合は、Pltについては偽高値、RBCについては偽低値の原因となる。

血球の凝集があると、凝集した血球は分析機上では1個と認識されるため、数は減少し、大きさは増加する。そのため寒冷凝集素などによって赤血球凝集が生じると、RBCは偽低値、MCVは偽高値を呈する。Htは原理的にMCVのデータから算出されるので、凝集により偽高値を呈することが多いが、偽低値を示すとの報告もある。Hbは溶血して測定するため、溶血不良の原因となる赤血球凝集があると偽低値を呈する。同じように血小板凝集は、Plt偽低値の原因となり、また凝集した血

表3 測定系への干渉等による血算値異常

	偽高値	偽低値
RBC	白血球著増, 巨大血小板増加, 血小板凝集, クリオフィブリノゲン, クリオグロブリン, 検体攪拌不良	赤血球凝集, 検体凝固, <i>in vitro</i> 溶血, 破碎赤血球, 輸液チューブからの採血, 検体攪拌不良
Hb	カルボキシヘモグロビン (>10%), クリオグロブリン, 白血球著増, 高脂血症, 高ビリルビン血症, M蛋白血症, 検体攪拌不良	スルフヘモグロビン血症, メトヘモグロビン血症, 赤血球凝集, 輸液チューブからの採血, 検体攪拌不良
Ht	白血球著増, 巨大血小板増加, クリオフィブリノゲン, クリオグロブリン, 赤血球凝集, 高浸透圧状態(高血糖等), 検体攪拌不良	検体凝固, <i>in vitro</i> 溶血, 小赤血球症, 低浸透圧状態, 検体攪拌不良
MCV	白血球著増, 赤血球凝集, 赤血球変形能低下, 高浸透圧状態(高血糖等)	クリオフィブリノゲン, クリオグロブリン, 巨大血小板増加, 血小板凝集, 低浸透圧状態
MCHC	赤血球凝集, 検体凝固, 溶血, Hb 偽高値, Ht 偽低値	白血球著増, Hb 偽低値, Ht 偽高値
WBC	巨大血小板増加, 血小板凝集, クリオフィブリノゲン, クリオグロブリン, 有核赤血球, 異常蛋白の存在(M蛋白血症等), 赤血球凝集, マラリア原虫, 検体攪拌不良	尿毒症, 白血病(特に慢性リンパ性白血病 CLL), 一部薬剤(免疫用製剤等)の使用, 検体凝固, 検体攪拌不良
Plt	破碎赤血球, 破碎白血球, クリオフィブリノゲン, クリオグロブリン, 細菌塊, 脂肪塊, 検体攪拌不良	血小板凝集, 衛星現象, 偽性血小板減少, 巨大血小板増加, 検体凝固, 検体攪拌不良

小板は大きさに白血球や赤血球と認識される可能性があるため, WBC や RBC 偽高値の原因となる。

血糖値が 500 mg/dL 以上の高浸透圧状況下では赤血球は縮んでいるが, 血算測定時は等張液で希釈するため, 赤血球は膨張する。そのため Ht や MCV は偽高値を示す。高 Na 血症でも同様の現象を生じることがある。血液の浸透圧が低張になっていると, 反対に偽低値を呈する可能性がある。

白血球著増時や高脂血症, 高ビリルビン血症, クリオグロブリン血症, M蛋白血症では, 濁度の変化により Hb の測定系に影響を与え, 偽高値を呈する。

MCHC は Hb を Ht で除して算出される。 *In vitro* や *in vivo* で溶血を生じると, 分母の Ht は低値となるが, 分子の Hb は影響を受けないため, 結果的に MCHC は偽高値を呈する。なお Ht に関しては, *in vitro* 溶血は偽低値であるが, *in vivo* 溶血の場合は真の低値である。一方で, 赤血球の溶血不良は MCHC 偽高値の原因となるとの報告もある。Hb の測定には幾つかの方法があるが, 一部の方法では, 大量の IgM 型 M 蛋白があると偽高値を示すことがあり, 結果として MCHC も偽高値となる<sup>10)</sup>。

クリオグロブリンやクリオフィブリノゲンは, 粒子状物を形成し, 各種血球数偽高値の原因となる。高カロリー輸液を行っている患者でも, 検体中に粒子状物が形成され, 偽高値を呈することがある。

最後に今回は特に言及していないが, 網赤血球数の測定においては, ポルフィリン症の患者で偽高値を呈することがある。ただし近年開発された自動測定装置では, 測定系の改良により影響を受けなくなっている。また表 3

を含め本項で述べた事項については, 測定技術や補正機能の進歩により, 近年は指摘した問題が回避されているものもある。

### ③偽性血小板減少

偽性血小板減少とは, 血小板が採血管内で凝集するため Plt が偽低値を示すことであり, 前項②の範疇に入るものであるが, 有名かつ重要な現象なので別個に述べる。

偽性血小板減少は, 採血手技や抗凝固剤との混和不良などの問題と無関係に生じ, 抗凝固剤や血小板に対する自己抗体が関与している。抗凝固剤としては EDTA 塩によるものが多いため, EDTA 依存性偽性血小板減少と呼ばれている。この現象に疾患特異性はみられず, 出現頻度は 0.1% 前後とされている<sup>11)~13)</sup>。偽性血小板減少は, 生体内で血小板が減少しているわけではないので, 真の血小板減少症と厳格に区別しなければならない。

偽性血小板減少の発生には血小板に対する一種の自己抗体が関与しており, その抗原認識部位は, 血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa とされている。EDTA 等により GPIIb/IIIa の構造に変化が生じることが一因とされているが, GPIb やこれら両者以外の抗原も報告がある。これらの抗体活性は温度依存性である場合が多く, 37°C では起こりにくいとされ, また pH が低いと起こらないとする報告もある。しかし偽性血小板減少における血小板凝集の機序の詳細は, 未だ不明な点も多い<sup>13)</sup>。

なお, 偽性血小板減少に対する対策は幾つか報告されているが, これについては文献を参照されたい<sup>11)~15)</sup>。

### おわりに

高齢者においては, 血球数異常の判断基準が明確でな

いので、どのような視点で判断するかを明らかにする必要がある。また血球数の加齢変動を含む生理的変動や技術的要因による変動について述べた。これらは真の血球数異常ではないので、異常な結果を目にした際は、これらの可能性も考慮し、慎重に判断する必要がある。

COI 開示：本論文内容に関して申告すべきものはなし

## 文 献

- 1) 市原 清：基準範囲・臨床判断値。臨床検査のガイドライン JSLM2012（日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編），宇宙堂八木書店，東京，2012，p11-17.
- 2) 三宅一徳：臨床検査の基準値と判読の基準。reversed C.P.C.による臨床検査データ読み方トレーニング vol.2（熊坂一成，猪狩 淳，伊東紘一，奈良信雄編），日本医事新報社，東京，2005，p3-14.
- 3) 岡部紘明，宇治義則：高齢者の臨床検査値は必要か。臨床検査 2006; 50: 981-986.
- 4) 西田敏信：臨床検査値の加齢変化一数十万人の母集団から推定した結果の紹介。臨床検査 2006; 50: 987-993.
- 5) 市原清志，河口勝憲：エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル，日本教育研究センター，大阪，2011.
- 6) 鈴木 信：沖繩在住百歳の臨床検査値。臨床検査 2006; 50: 1015-1024.
- 7) 巽 典之，日野雅之，津田 泉，近藤 弘：総論 2. 血液検査の基準値。検査と技術 2000; 28: 663-668.
- 8) 久保田浩，巽 典之：血球計数検査 5) 自動測定法の実際 a) 赤血球系。検査と技術 2000; 28: 690-693.
- 9) 松野一彦：血球計数検査 5) 自動測定法の実際 c) 血小板数。検査と技術 2000; 28: 699-702.
- 10) 佐藤尚武：MCHC 異常高値の原因。臨床検査 2013; 57: 1230-1231.
- 11) 米山彰子，中原一彦：偽性血小板減少症と真の血小板減少との鑑別。日本臨床 2004; 61: 569-574.
- 12) 佐藤尚武：臨床検査ひとくちメモ No.85. モダンメディア 1992; 38: 382-386.
- 13) 西郷勝康ほか：EDTA 依存性偽性血小板減少症の臨床と検査。臨床病理 2005; 53: 646-653.
- 14) 増田友紀，佐藤尚武：血液検体の凝集について。Medical Technology 2012; 40: 557-558.
- 15) 小池由佳子：偽性血小板減少とはなんですか？その対策にはどのようなものがありますか。臨床検査 2013; 57: 1242-1243.

## 理解を深める問題

- 問題 1. 高齢者における Hb の加齢変動について正しいのはどれか。1つ選べ。
- a 加齢と共に上昇する。
  - b 女性のみ加齢と共に上昇する。
  - c 加齢変動はみられない。
  - d 加齢と共に低下する。
  - e 男性のみ加齢と共に低下する。
- 問題 2. 血球数の生理的変動について誤りはどれか。1つ選べ。
- a RBC は高地滞在で上昇する。
  - b Hb は肥満によって上昇する。
  - c Ht は喫煙によって低下する。
  - d WBC は運動によって上昇する。
  - e 臥位採血では立位採血より低値を示す。
- 問題 3. Hb 偽低値の原因となるのはどれか。2つ選べ。
- a 赤血球凝集
  - b 白血球著増
  - c M 蛋白血症
  - d 高ビリルビン血症
  - e メトヘモグロビン血症
- 問題 4. 巨大血小板が増加すると偽高値を示すのはどれか。3つ選べ。
- a Hb
  - b Ht
  - c MCV
  - d RBC
  - e WBC
- 問題 5. 偽血小板減少の発生頻度はどの程度か。
- a 100 人に 1 人
  - b 1,000 人に 1 人
  - c 10,000 人に 1 人
  - d 50,000 人に 1 人
  - e 100,000 人に 1 人