

「血液疾患」

■特集の背景と目的

総合診療専門医または総合内科専門医を目指す皆様に、血液疾患の診療の面白さを学んでいただきたいと思います。本特集を組みました。いわゆる血液内科医向けの難しい教科書ではなく、これさえあれば一般内科医が地域の医療機関で適切に診療を行い、必要な患者を血液専門医に紹介するまでの知識が得られます。

初期研修で血液内科をローテーションしなかった読者も安心して読むことができるように、各領域で活躍している若手医師と教育指導者に執筆をお願いし、実践的な内容としています。一般内科の外来でよく遭遇する白血球数の異常、貧血と多血症、血小板数の異常については、鑑別診断と初期対応をわかりやすく解説します。人口の高齢化に伴い増加している骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫についても、診断から治療まで紹介します。どの時点で血液専門医に紹介すべきかなどのポイントにも触れます。輸血、造血因子製剤、播種性血管内凝固症候群（DIC）については、同領域の専門家に執筆をお願いしました。なお、血液疾患における緊急症である発熱性好中球減少症、血球貪食症候群に加えて、新たに難病に指定された血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）についても解説します。

苦手意識をもたれることが多い血液学ですが、本書を通じて日々の診療のお役に立てると同時に、血液学の面白さを体験する良い機会になるよう願っています。

■目次とダイジェスト

はじめに | 実践的に体系立てて学べる血液疾患の教科書として

- 宮川義隆 埼玉医科大学病院総合診療内科（血液）

1 白血球数の異常、分画異常へのアプローチ：異常の再確認と分画の測定、血液細胞の種類から鑑別疾患を挙げる

- 橋本典諭 東海大学医学部付属八王子病院血液腫瘍内科

<ダイジェスト>

血液検査が必要となった際は、血液細胞数を依頼することが多いだろう。健康診断や人間ドックなどにおいても血液細胞数が検査項目に含まれていることが多い。軽微な異常は頻りにみられるが、なかでもどのような場合に注意し、専門医に適切なコンサルテーションを行うべきだろうか。白血球の「数値の異常」「形態の異常」から、いかに鑑別疾患を挙げ、見逃さないようにしていくか、症例をもとに解説する。

また、高齢化とともに増加する骨髄異形成症候群myelodysplastic syndromes (MDS) は、病型分類や予後因子によって抗がん剤や造血幹細胞移植の適応になることがある一方で、輸血などの支持療法のみで対応することもよくある。特に血液内科は比較的規模の大きい施設を中心に診療が行われることが多く、移手段に乏しい高齢者の場合には、支持療法を中心に血液専門医以外が担当することもあり得る。合わせて理解しておきたい。

【コラム】好酸球増加症：好酸球を理解すれば全身を診られる

- 宮川義隆

<ダイジェスト>

医学生の時に、はじめて血液塗抹標本を顕微鏡で観察した感動を覚えていますか。白血球の多くを占めるのは、青い顆粒がある好中球と、丸く青い核をもつリンパ球であり、赤い顆粒をもつ不思議な細胞が好酸球である。臨床で好酸球増加をきたすものとして、薬剤、アレルギー、寄生虫感染を思い浮かべる方が多いが、好酸球増加をきたす病態の解明が急速に進み、海外では数年おきに好酸球増加症候群hypereosinophilic syndrome (HES) の分類が改訂され、病名も変化している。好酸球は全身の臓器に分布するため、さまざまな症状をきたす。このため内科の教科書だけでは解決できず、眼科、皮膚科、膠原病、感染症、がん、薬剤などさまざまな専門書、総説を読まないで全貌を理解しづらく、敬遠されることが多い。本稿を読めば、好酸球の秘密と魅力を理解して、全身を診られるホスピタリストになれると期待する。

2 貧血と赤血球増加症へのアプローチ：病態を見極め、隠れた基礎疾患を探る

- 外山高朗 慶應義塾大学医学部血液内科

<ダイジェスト>

赤血球が減少すると貧血となり、増加すると赤血球増加症となる。日常診療で貧血や赤血球増加症を見かける機会は非常に多いと思われるが、これらは単なる症候であり、ひとくちに貧血や赤血球増加症と言ってもその陰には多様な疾患が隠れている。

多くの一般内科医にとって血液疾患は苦手意識をもちやすい領域であり、貧血や赤血球増加症も例外ではない。しかし、貧血や赤血球増加症の原因の大半はコモディティーズであり、特殊な検査を行わずとも鑑別することができる。

本稿では、貧血や赤血球増加症のなかでも一般内科で遭遇する頻度の高い疾患を中心に、鑑別の進め方について概説する。

【コラム】鉄欠乏性貧血：診断には血清フェリチン低値の確認が欠かせない

- 定平健 川崎市立井田病院血液内科
<ダイジェスト>

鉄欠乏性貧血iron deficiency anemia (IDA) は日常診療において最も頻度が高い貧血であり、多くの一般内科医がその診療にあたっている。しかし、診療が確立されているようにみえて、診断・治療が必ずしも適切ではない事例も散見される。本稿では、生体内での鉄代謝について概説し、原因疾患検索の重要性と慢性炎症による貧血との鑑別点を示し、治療のポイントを整理する。

【コラム】真性多血症：早期の診断、血栓症の予防が重要

- 高久智生 順天堂大学大学院医学研究科血液内科学
<ダイジェスト>

日常診療において、多血を呈する患者に遭遇することは珍しくない。多血の原因はさまざまであるが、真性多血症polycythemia vera (PV) と、ストレス多血症をはじめとする相対的多血症では病態がまったく異なるため、診断を間違えると誤った対応につながり、患者に不利益な結果をもたらす危険性ははらんでいる。このため、多血を的確にスクリーニングし、特にPVが疑われた場合、そのマネジメントにおいては専門医との連携が必要である。

本稿では、多血症の診断、治療およびその予後について概説する。

3 血小板減少と増多へのアプローチ：適切な鑑別疾患のリスト、問診、身体診察を武器にいかに診断に迫るか

- 山田悠史 Mount Sinai Beth Israel, Department of Internal Medicine
<ダイジェスト>

血小板減少症および増多症は、外来や入院患者で出会う頻度の高い血液所見であり、さまざまな病気で出現する徴候である。臨床的に問題になるような症候に出くわすことは必ずしも多いわけではないが、手技や手術、特定の治療においてその妨げになることがあり、病態を的確に把握しておくことは大切である。血小板減少症および増多症の原因疾患はさまざまだが、出会うセッティングにより、その鑑別疾患、アプローチはある程度決まってくる。例えば、一般外来でみる血小板減少は、原因疾患の特定が容易なことが多いが、入院症例ではしばしば原因が複合的で特定が困難なこともある。

本稿では、一般内科外来あるいは病棟でこのような所見に出会った際に、どのように診断に迫ればよいか概説する。

【コラム】特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)：致死性出血のリスクを見逃さず、的確に予防することが治療の目標

- 安部涼平 慶應義塾大学医学部血液内科
<ダイジェスト>

特発性血小板減少性紫斑病idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) は、免疫機序による後天性血小板減少を特徴とする疾患であり、近年では免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) ともよばれる。日本には約2万人の患者がおり、毎年3000人が新規に発症するとされる。男性の約1.5倍女性に多く、年齢別発症率は男性では74~89歳の高齢者において最多である一方、女性では20~34歳と50~89歳に二峰性のピークを有し、若年者にみられることも珍しくない。検診異常や出血症状を主訴として内科外来を受診することが多いため、一般内科医も知っておきたい疾患の1つである。また、国の難病 (特定疾患) に指定されており、治療費の公費負担制度があることも知っておく必要がある。本稿ではITPの診断と治療について、日本のガイドラインを軸に、欧米との違いを含めて述べる。

4 汎血球減少症へのアプローチ：想起すべき疾患の鑑別から支持療法まで

- 半下石明 NTT東日本関東病院血液内科
<ダイジェスト>

汎血球減少は、白血球、赤血球、血小板のすべての血球減少を認める状態である。汎血球減少は、血液疾患以外にも、肝疾患、脾腫や自己免疫疾患などでもしばしば認められる。

本稿では、汎血球減少をきたし得る疾患とその鑑別方法、さらに、代表的な疾患である再生不良性貧血aplastic anemia (AA) と骨髄異形成症候群myelodysplastic syndrome (MDS) の予後と治療について紹介する。

【コラム】骨髄検査：必要な検査をより安全確実に、快適に行うために

- 樋口敬和 聖路加国際病院血液内科
<ダイジェスト>

骨髄検査により、造血の場である骨髄を直接評価することが可能であるほか、骨髄検査は造血器疾患・腫瘍のみでなく、ほかの多くの疾患の診断でも重要である。比較的安全な検査と言えるが、頻度は低いながらも合併症の

リスクはあり、患者の負担も大きいことから、その必要性和行うべき検査を十分に検討して施行するべきである。合併症の頻度については、日本での全国調査はなされていないが、英国血液学会が2000年代前半に毎年行った全国調査では0.07~0.08%と報告されており、出血が最も多い合併症であった。

【コラム】骨髄異形成症候群（MDS）：さまざまな疾患を念頭に、必要な検査を行いながら鑑別を進める

- 得平道英 埼玉医科大学総合医療センター血液内科
＜ダイジェスト＞

骨髄異形成症候群myelodysplastic syndromes（MDS）は、造血幹細胞レベルの細胞異常がその病因であり、有効な細胞生成が阻害される結果として無効造血が出現し、白血球、赤血球、血小板の3系統における異形成を伴う血球異常を特徴とする。近年、その分子病態の解明が飛躍的に展開するとともに、新規薬物が開発され、これまで輸血を含めた補助療法が主体であった治療戦略に大きな変化が生じつつある。

5 リンパ節腫脹へのアプローチ：不必要な生検を避け、迅速に治療介入するために

- 磯部泰司 聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科
＜ダイジェスト＞

リンパ節腫脹は日常診療でよくみられる症候であり、その多くは自然消退してしまう反応性の腫脹である。しかし、ごくまれに見ることができない疾患が隠れていることがある。通常、治療介入が必要となる、菊池・藤本病（壊死性リンパ節炎）、多中心性Castleman病といった炎症性疾患や悪性リンパ腫の確定診断には、リンパ節生検に基づく詳細な組織学的検討が求められる。このような疾患を見いだせるか否かが、ホスピタリストに求められる能力と言える。

リンパ節腫脹の患者が来院した場合に、患者年齢、病歴、リンパ節腫脹の部位と範囲、腫脹期間や全身的な随伴症候をもとに、どのような検査が必要か、リンパ節生検を積極的に施行すべきか否かを判断しなければならない。伝染性単核球症infectious mononucleosisや結核性リンパ節炎tuberculous lymphadenitisは、生検に至る前に診断をつけるべき疾患であり、頭頸部がんの頸部リンパ節転移やVirchow転移は、開放生検を行う前に細胞診で診断をつけるべき疾患である。

本稿では、患者にとって不必要な生検をなるべく避け、迅速に治療介入ができるようにするためにはどうするかという点に着目して述べる。

【コラム】リンパ節生検：侵襲的な検査であり、その適応と適切な手順を理解しておく

- 佐々木純 順天堂大学医学部血液学講座
＜ダイジェスト＞

悪性リンパ腫の多くの症例ではリンパ節腫大を認め、これを生検することでようやく診断が確定する。診断において最も重要な検査であると言えるが、それには適切な生検部位の決定や、検体採取・処理、そして病理医への十分な情報提供が不可欠である。また、本検査は患者の身体にメスを入れる侵襲的な検査であることをよく理解し、最小のリスクで済むように心掛ける必要がある。ここでは本検査について一般臨床医が注意すべきポイントを概説する。

【コラム】悪性リンパ腫：診断と代表的な病型の治療についての基礎知識

- 伊豆津宏二 虎の門病院血液内科
＜ダイジェスト＞

悪性リンパ腫にはさまざまな病型があり、適切な治療がそれぞれ異なる。正しい病型診断を得ることは時に難しく、生検の際には単にホルマリン固定標本を提出するだけでなく、さまざまな補助的な検査を提出する。悪性リンパ腫に対する主な化学療法にはR-CHOP療法があり、最も代表的な病型である、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫diffuse large B-cell lymphoma（DLBCL）の患者では50%以上が治癒するようになった。ほかの病型ではより強力な治療によって予後の改善が期待できることも明らかになっている。また、悪性リンパ腫に対する画像検査の最近の大きな変化に、PET-CTが病期診断や治療効果判定に広く用いられるようになってきたことが挙げられる。

本稿ではホスピタリストにとって必要とされる、悪性リンパ腫の診断と代表的な病型の治療の基礎知識を、最新の知見をふまえて概説する。

【コラム】多発性骨髄腫：意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）との鑑別を含めて

- 角南一貴 国立病院機構岡山医療センター血液内科
＜ダイジェスト＞

多発性骨髄腫multiple myelomaは、M蛋白を有し、さまざまな合併症を引き起こす造血器腫瘍である。単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）を有する疾患は形質細胞疾患plasma cell disorders（PCD）とよばれ、多様な疾患があり、その鑑別は重要である。

本稿では、血清蛋白異常の見方（蛋白電気泳動図の見方、M蛋白の同定方法）、診断基準などを紹介し、PCDの鑑別診断に必要なプロセスについてまとめる。さらに近年、飛躍的進歩を遂げた治療法および主な合併症対策についても解説する。

6 凝固異常へのアプローチ：止血機構の生理学と検査・診断・主要疾患の基礎知識

- 大森司 自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門
＜ダイジェスト＞

一般臨床において、軽度の外傷に伴う出血傾向、原因不明の紫斑・出血斑、術前の凝固検査異常値、抗凝固薬の投与など、出血性疾患や血栓性疾患の診察、治療を行う機会は多い。一方で、凝固因子カスケードを含めた止血機構、および凝固異常症に苦手意識をもつ読者も多いのではないだろうか。

本稿では、止血機構の生理学をふまえて、検査値の解釈、診断手法、主要疾患について概説し、本領域へのアプローチの一助となることを目標としたい。

【コラム】抗凝固療法と周術期の凝固異常マネジメント：その薬理と使用法、最新の動向

- 前田琢磨 国立循環器病研究センター輸血管理室／麻酔・集中治療科
＜ダイジェスト＞

ある患者が外科手術を受けねばならないが、抗凝固薬を服用している。さて、出血のリスクを考慮し、術前に抗凝固薬を中止すべきか、塞栓のリスクを考慮してそのまま継続すべきか、それともその間ヘパリンで代用すべきか…。臨床医としては頭の痛い問題である。

『周術期肺血栓症／深部静脈血栓症予防ガイドライン』、『産婦人科診療ガイドライン』も整備され、抗凝固薬投与を受けていない患者にも、周術期血栓症予防のために抗凝固薬を使用する機会が増加している。また、フルファリンに代わる新規経口抗凝固薬が適応となり、我々は多種の抗凝固薬の薬理と使用法を熟知する必要がある。

本稿では、臨床で遭遇する抗凝固薬とその周術期管理について概説する。

【コラム】播種性血管内凝固症候群（DIC）：診断と治療は基礎疾患により考慮される

- 関義信 新潟大学歯学総合病院魚沼地域医療教育センター／魚沼基幹病院血液内科
＜ダイジェスト＞

播種性血管内凝固症候群disseminated intravascular coagulation (DIC) は、生体にとって危機的な病態であり、診断後すみやかに治療を開始しなければならない。本稿では、日常臨床に必要なDICの病態、診断、治療を理解することを目標とする。それらの根拠となっている、日本および海外のガイドラインを合わせて紹介する。

7 輸血療法の適応と合併症：実臨床における血液製剤使用の考え方

- 高見昭良 愛知医科大学医学部内科学講座血液内科
＜ダイジェスト＞

血液製剤は献血者の厚意に基づく貴重な薬剤であり、常に不足している。重大な副反応も起こり得るため、その使用は必要最小限にとどめる必要がある。特に、安易な考えで不必要な血液製剤を発注し、廃棄処分に至らしめる行為は厳に慎むべきである。

本稿では、赤血球製剤packed red blood cell (RBC)、濃厚血小板製剤platelet concentrate (PC)、新鮮凍結血漿frozen fresh plasma (FFP) 製剤の輸血適応、投与量の目安、ガイドライン、副反応を中心にまとめる。

8 造血因子：EPO製剤、G-CSF製剤、TPO受容体作動薬：病態把握が正確であれば、その有効性は確実である

- 橋野聡 北海道大学保健センター
＜ダイジェスト＞

遺伝子工学の進歩により、造血因子製剤が実臨床で使用可能になって久しい。本稿では、エリスロポエチンerythropoietin (EPO) 製剤、顆粒球コロニー刺激因子granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 製剤、トロンボポエチンthrombopoietin (TPO) 受容体作動薬 (TPORA) に関して、これまでに積み重ねられた国内外の臨床成績と、それをもとに作成された各種ガイドラインを紹介する。主治医が造血因子製剤について十分な知識と経験を有し、かつ患者ごとに適切な病態把握をすることにより、医学的、倫理的、経済的に適正な使用が可能になる。

9 内科で遭遇し得る緊急症：

①発熱性好中球減少症（FN）：感染巣、原因菌の精査と並行して広域抗菌薬をすみやかに開始する

- 木村俊一 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
＜ダイジェスト＞

好中球数500/μL未満、とりわけ100/μL未満の好中球減少状態では、全身性の細菌・真菌感染症のリスクが高まる。好中球減少状態でみられる発熱を発熱性好中球減少症febrile neutropenia (FN) とよび、その多くは細菌感染症が原因である。適切な治療が行われないと感染症は重篤化し、致命的となる。好中球減少状態で起きる感染症では炎症所見が出にくく、原因菌や感染臓器が同定されるのは20～30%程度にすぎないが、FNではそれらが特定できなくてもすみやかに経験的に抗菌薬を投与することが必要である。

本稿では症例を通して、日本、海外のガイドラインに沿った内容で、FNのマネジメントを中心に解説する。外来診療に重点をおく米国と日本との治療環境の違いや使用可能な薬物の違いなど、日本と海外の治療の実際も考慮して解説する。

② 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）：溶血性尿毒症症候群（HUS）、非典型HUSとの異同、鑑別

- 酒井和哉・上田恭典 倉敷中央病院血液内科／血液治療センター
＜ダイジェスト＞

血栓性微小血管症thrombotic microangiopathy（TMA）は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、細血管内血小板血栓による臓器機能障害、の3徴候を示す病理学的診断名である。TMAには、代表的2疾患である血栓性血小板減少性紫斑病thrombotic thrombocytopenic purpura（TTP）、および溶血性尿毒症症候群hemolytic uremic syndrome（HUS）に加えて、その他のTMAとして膠原病や造血幹細胞移植、薬物、妊娠などに関連したTMAが含まれる。典型的TTPは、ADAMTS13の活性著減（10%未満）で診断され、典型的HUS（typical HUS）の多くは志賀毒素Shiga-toxin（Stx）を産生する腸管出血性大腸菌（EHEC）感染に合併する。

TTPでは、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状の5徴候を呈し、HUSではそのうちの前半3徴候を呈する。ADAMTS13が発見されるまでは、TTPは神経症状優位、HUSは腎機能障害優位とされ、臨床症状を基本に診断されてきた。しかし、ADAMTS13活性が測定されるようになり、TTPではADAMTS13活性著減（10%未満）が多く、HUSでは一般にADAMTS13活性は著減しないことが明らかになっている。HUSには、病原大腸菌O157などが産生する志賀毒素に関連する典型的HUSのほか、補体制御異常に起因する非典型HUS（atypical HUS）が含まれる。本稿では、TTPとHUSを中心に、TMAの診断および治療について述べる。

③ 血球貪食症候群（HLH）：生検なくして診断なし

- 平井由児 順天堂大学総合診療科／東京女子医科大学感染症科・血液内科／東京都保健医療公社多摩北部医療センター内科
＜ダイジェスト＞

血球貪食症候群hemophagocytic lymphohistiocytosis（HLH）、いわゆる「ヘモファゴ」と呼称される疾患は、1例でも経験があれば強く記憶に残る疾患の1つである。その一方で、経験がなければ、得体の知れない不安感を抱きがちである。本疾患は、多彩な鑑別診断を要するにもかかわらず、予後不良で劇的な経過を呈する、一種の緊急疾患である。

本稿では、専門診療科のない病院や、血液内科や膠原病科といったHLHを経験する可能性のある診療科での研修を受けていない読者を想定し、本疾患の理解と、特に専門施設でなくとも評価が可能な検査方法・対応を中心に示す。本疾患を疑う際に、少しでも診断の参考になり、効率的なアプローチとマネジメントが可能となれば幸いである。