

チーム医療を担う医療人共通のテキスト

# 病気が みえる

vol.

5

## 血液



医師

看護師

薬剤師

臨床検査技師

M R

他 医療関係者

貧血、白血病、悪性リンパ腫、DICなどの血液疾患を  
豊富な写真とイラストで完全ビジュアル化。血液がみえる！

# みて 理解する！



MEDIC MEDIA



	薬 剤	一般名	代表的商品名	本書での参照頁
赤血球の異常	製 生 物 ハプトグロビン製剤	人ハプトグロビン	ハプトグロビン注	●PNH (42頁)
	免疫抑制薬	シクロスポリン (CsA)	サンディミュン, ネオール	●再生不良性貧血 (32頁) ●赤芽球癆 (35頁) ●造血幹細胞移植 (144頁)
	造血薬	経口鉄製剤	クエン酸第一鉄	●鉄欠乏性貧血 (22頁)
			フマル酸第一鉄	●鉄欠乏性貧血
			硫酸鉄	●鉄欠乏性貧血
		注射用鉄製剤	含糖酸化鉄	●鉄欠乏性貧血 (22頁)
			シデフェロン	●鉄欠乏性貧血
		ビタミンB <sub>6</sub> 製剤	ピリドキシン	●鉄芽球性貧血 (26頁)
		ビタミンB <sub>12</sub> 製剤	メコバラミン	●悪性貧血 (28頁)
		葉酸製剤	葉酸	●巨赤芽球性貧血 (28頁)
		抗胸腺細胞グロブリン (ATG)	抗ヒト胸腺細胞ウマ 免疫グロブリン	●再生不良性貧血 (32頁)
			抗ヒト胸腺細胞ウサギ 免疫グロブリン	●再生不良性貧血 ●造血幹細胞移植前処置 (145頁) ●急性GVHD (146頁)
		抗Tリンパ球免疫 グロブリン	抗ヒトTリンパ球ウサギ 免疫グロブリン	●再生不良性貧血 (32頁)
		アンドロゲン	メテノロン	●再生不良性貧血 (32頁)
		副腎皮質ステロイド	プレドニゾン (PSL)	●AIHA (40頁) ●ITP (160頁) ●GVHD (146頁) ●CLL (128頁) ●赤芽球癆 (35頁) ●アレルギー性紫斑病 (174頁)
	鉄キ 剤	注射用鉄キレート剤	デフェロキサミン	●再生不良性貧血 (32頁) ●MDS (98頁)
		経口鉄キレート剤	デフェラシロクス	●ヘモクロマトーシス (27頁)
白血球の異常	抗がん剤	アルキル化薬	シクロホスファミド (CPA)	●ALL (92頁) ●非Hodgkinリンパ腫 (124頁) ●ATLL (130頁) ●造血幹細胞移植前処置 (145頁)
			メルファラン (L-PAM)	●多発性骨髄腫 (134頁)
			ダカルバジン (DTIC)	●原発性マクログロブリン血症 (140頁)
			ラニムスチン (MCNU)	●Hodgkinリンパ腫 (120頁)
		代謝拮抗薬	メトトレキサート (MTX)	●ALL (92頁) ●非Hodgkinリンパ腫 (124頁)
			シタラビン (Ara-C)	●急性白血病 (84, 88, 92頁) ●悪性リンパ腫 (120, 124頁)
			フルダラビン	●CLL (128頁) ●非Hodgkinリンパ腫 ●造血幹細胞移植前処置 (145頁)
			クラドリビン	●有毛細胞白血病 (129頁) ●非Hodgkinリンパ腫
			ハイドロキシウレア (HU)	●CML (104頁) ●PV (110頁) ●ET (116頁)
			エノシタピン (BH-AC)	●AML (84頁)
		抗腫瘍抗生物質	ドキシルビシン (DXR), アドリアマイシン (ADR)	●ALL (92頁) ●悪性リンパ腫 (120, 124頁) ●多発性骨髄腫 (134頁) ●ATLL (130頁)
			イダルビシン (IDR)	●AML (84頁) ●APL (88頁)
			ダウノルビシン (DNR)	●急性白血病 (84, 92頁)
			ブレオマイシン (BLM)	●Hodgkinリンパ腫 (120頁)
		微小管阻害薬	ビンクリスチン (VCR)	●非Hodgkinリンパ腫 (124頁) ●ALL (92頁) ●多発性骨髄腫 (134頁) ●ATLL (130頁)
			ビンブラスチン (VLB)	●Hodgkinリンパ腫 (120頁)
			ビンデシン (VDS)	●ATLL
		白金製剤	シスプラチン (CDDP)	●悪性リンパ腫 (120, 124頁)
			カルボプラチン (CBDCA)	●ATLL (130頁) ●非Hodgkinリンパ腫 (124頁)
		トポイソメラーゼⅡ 阻害薬	エトポシド (VP16)	●非Hodgkinリンパ腫 (124頁) ●ATLL (130頁) ●急性白血病 (81頁)
		酵素薬	L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	●ALL (92頁)
		サイトカイン	インターフェロン $\alpha$ (IFN $\alpha$ )	●CML (104頁)
		ホルモン薬	プレドニゾン (PSL)	●ALL (92頁) ●非Hodgkinリンパ腫 (124頁) ●多発性骨髄腫 (134頁) ●原発性マクログロブリン血症 (140頁) ●ATLL (130頁)
			メチルプレドニゾン (mPSL)	●非Hodgkinリンパ腫 (124頁)
			デキサメタゾン (DEX)	●多発性骨髄腫 ●ALL (95頁)
			イマチニブ	●CML (104頁) ●ALL (92頁)
		分子標的薬	ATRA (トレチノイン)	●APL (88頁)
			リツキシマブ	●非Hodgkinリンパ腫 (124頁) ●原発性マクログロブリン血症 (140頁)
			ゲムツズマブ オゾガマイシン	●AML (84頁)
			イブリットマブ チウキセタン	●非Hodgkinリンパ腫
		プロテアソーム阻害薬	ボルテソミブ	●多発性骨髄腫 (134頁)
		サリドマイド製剤	サリドマイド	●多発性骨髄腫 (134頁)



	薬 剤	一般名	代表的商品名	本書での参照頁
白血球の異常	造血薬	EPO 製剤	エポエチンアルファ エポエチンベータ	●自己血貯留 (191頁) ●多発性骨髄腫 (134頁) ●自己血貯留 ●多発性骨髄腫
		G-CSF 製剤	フィルグラスチム	●急性白血病 (68頁) ●造血幹細胞移植 (144頁) ●MDS (98頁) ●再生不良性貧血 (32頁) ●無顆粒球症 (55頁) ●悪性リンパ腫 (120, 124頁)
			レノグラスチム	●急性白血病 ●造血幹細胞移植 ●MDS ●再生不良性貧血 ●無顆粒球症 ●悪性リンパ腫
			ナルトグラスチム	●ALL (92頁) ●再生不良性貧血 ●無顆粒球症 ●悪性リンパ腫
	制吐薬	セロトニン (5-HT <sub>3</sub> ) 受容体拮抗薬	グラニセトロン	●化学療法時 (82頁)
			オンダンセトロン	●化学療法時
			アザセトロン	●化学療法時
			ラモセトロン	●化学療法時
			トロピセトロン	●化学療法時
			インジセトロン	●化学療法時
	尿酸合成阻害薬	アロプリノール	ザイロリック, アロシトール, リボール	●腫瘍崩壊症候群 (125頁)
	ビスホスホネート	ゾレドロン酸	ゾメタ	●多発性骨髄腫 (134頁) ●ATLL (130頁)
		インカドロン酸	ビスフォナール	●多発性骨髄腫 ●ATLL
		パミドロン酸	アレディア	●多発性骨髄腫 ●ATLL
	サイトカイン	インターフェロンガンマ-1a	イムノマックス-γ	●慢性肉芽腫症 (62頁)
止血機構の異常	生物製剤	免疫グロブリン製剤	乾燥スルホ化人免疫グロブリン ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	●ITP (160頁) ●無・低ガンマグロブリン血症 (191頁)
			献血ベニコロン-I 献血ヴェノグロブリン-IH	●ITP ●無・低ガンマグロブリン血症
		第Ⅷ因子製剤	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 (日本献血)	●血友病 A (172頁) ●von Willebrand 病 (168頁)
			オクトコグアルファ (遺伝子組換え)	●血友病 A
			ルリオクトコグアルファ (遺伝子組換え)	●血友病 A
		第Ⅸ因子製剤	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	●血友病 B (172頁)
			乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	●血友病 B
		アンチトロンビン製剤	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	●DIC (176頁)
		下垂体後葉ホルモン	デスモプレシン (DDAVP)	●von Willebrand 病 (168頁) ●血友病 A (172頁)
	抗血栓薬	(未分画) ヘパリン	ヘパリンナトリウム	●DIC (176頁) ●抗リン脂質抗体症候群 (180頁)
			ヘパリンカルシウム	●抗凝固療法 (186頁)
		低分子ヘパリン	ダルテパリン	●DIC (176頁) ●抗凝固療法 (186頁)
		ヘパリノイド	ダナバロイド	●DIC (176頁)
		第Ⅹa 因子阻害薬	フォンダパリヌクス	●抗凝固療法 (186頁)
		経口抗凝固薬	ワルファリン	●抗凝固療法 (186頁) ●抗リン脂質抗体症候群 (180頁)
			アスピリン	●抗血小板療法 (186頁) ●抗リン脂質抗体症候群 (180頁) ●PV (110頁) ●ET (116頁)
			クロピドグレル	●抗血小板療法
			チクロピジン	●抗血小板療法
			シロスタゾール	●抗血小板療法
		t-PA	EPA	●抗血小板療法
			アルテプラゼ	●線溶療法 (187頁)
			モンテプラゼ	●線溶療法
			バミテプラゼ	●線溶療法
		ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	●線溶療法 (187頁)
	合成プロテアーゼ阻害薬	ガベキサート	FOY	●DIC (176頁)
		ナファモスタット	フサン	●DIC
	合成抗トロンビン薬	アルガトロバン	ノバスタンHI, スロンノンHI	●ヘパリン起因性血小板減少症 (186頁)
輸血用血液製剤	赤血球製剤	洗浄人赤血球浮遊液	洗浄赤血球-LR (WRC-LR)	●急性白血病 (68頁) ●MDS (98頁) ●多発性骨髄腫 (134頁) ●再生不良性貧血 (32頁) ●赤芽球癆 (35頁) ●PNH (42頁) ●サラセミア (45頁)
		人赤血球濃厚液	赤血球濃厚液-LR (RCC-LR)	●PNH
	血小板製剤	人血小板濃厚液	濃厚血小板 (PC)	●急性白血病 (68頁) ●MDS (98頁) ●ITP (160頁) ●再生不良性貧血 (32頁) ●DIC (176頁)
	血漿製剤	新鮮凍結人血漿	新鮮凍結血漿-LR (FFP-LR)	●DIC (176頁) ●TTP (164頁)



# 目次

## Contents

はじめに	iii	監修者一覧	iv	本書の使い方	vi	誌面の見方	viii
------	-----	-------	----	--------	----	-------	------

## 血液

### 血液総論

血液総論	2
------	---

血液とは 2 / 血球と血漿 2 / 血液の分離 3  
 赤血球 3 / 白血球 3 / 血小板 3  
 造血 4 / 造血の場の推移 4  
 骨髄の構造 5 / 静脈洞の構造 5  
 正常血球の分化・成熟 6 / 造血幹細胞の性質 6  
 正常血球の形態 8  
 全血球算定 (CBC) とその解釈 9

### 赤血球

赤血球の構造と機能	10
-----------	----

赤血球の構造 10  
 赤血球の色 10 / 赤血球の寿命 10  
 赤血球の増殖・成熟過程 11  
 赤血球系の検査項目 11 / 赤血球の機能 12

●ヘモグロビン	12
---------	----

ヘモグロビンの構造 12 / ヘモグロビンの種類 13  
 ヘモグロビンの合成 13 / 酸素解離曲線 13

### 赤血球の異常

貧血総論	14
------	----

貧血の定義 14 / WHOによる基準値 14  
 貧血の成因 15 / 貧血に共通する症状 15  
 赤血球分化過程からみた貧血の分類 16  
 二次性貧血 16 / 出血性貧血 16  
 みかけのヘモグロビン濃度 17  
 赤血球指数 17

鉄代謝	18
-----	----

鉄の体内分布 18 / 鉄の吸収と喪失 18  
 出血と鉄 18 / トランスフェリン 19  
 フェリチン 19 / 鉄の体内動態 19  
 総鉄結合能 (TIBC) 20  
 小球形低色素性貧血をきたす疾患の鑑別 20  
 鉄動態 (フェロカインネティクス) 21

鉄欠乏性貧血	22
--------	----

原因 23 / 特徴的な症状 23  
 鉄欠乏性貧血の進行 24  
 スプーン状爪 (匙状爪) 25 / 末梢血所見 25 / 治療 25  
 鉄欠乏性貧血とACDの鑑別 25

鉄芽球性貧血	26
--------	----

病態 26 / 鉄代謝 27  
 ヘモクロマトーシス 27 / 環状鉄芽球 27

巨赤芽球性貧血	28
---------	----

●悪性貧血	28
-------	----

ビタミンB<sub>12</sub>の吸収過程 29 / 病態 29  
 症状 29 / 巨赤芽球 30 / 過分葉好中球 30  
 巨赤芽球性貧血の原因の鑑別診断 30  
 治療 30 / 胃全摘による貧血 31

Supplement Schilling 試験	31
-------------------------	----

Supplement 無効造血	31
-----------------	----

再生不良性貧血	32
---------	----

分類 32 / 病態と症状 33  
 骨髄所見 33 / 汎血球減少をきたす疾患 33  
 MRI所見 34 / 重症度分類 34 / 治療 35

Supplement 赤芽球癆 (PRCA)	35
------------------------	----

溶血性貧血	36
-------	----

溶血性貧血の概念 36  
 先天性・後天性による分類 36  
 血管内溶血・血管外溶血 36  
 病態 37 / 赤血球破砕症候群 37

●遺伝性球状赤血球症 (HS)	38
-----------------	----

HSの概要 38 / 病態生理 39  
 浸透圧抵抗試験・自己溶血試験 39  
 末梢血所見 39 / 脾摘による治療 39

●自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)	40
--------------------	----

分類 40 / 温式 AIHA の病態生理 41  
 Coombs 試験 41 / Evans 症候群 41  
 副腎皮質ステロイドによる治療 41

●発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	42
----------------------	----

病態生理 43 / 特徴的な症状 43  
 Ham 試験と砂糖水試験 43

Supplement 鎌状赤血球症	44
-------------------	----

Supplement サラセミア	45
------------------	----

## 白血球

白血球総論	46
-------	----

白血球の種類 46

●顆粒球	46
------	----

顆粒球の種類 46 / アズール顆粒と特殊顆粒 46  
 顆粒球の分化 47 / 好中球の機能と役割 48  
 好酸球の機能と役割 48 / 好塩基球の機能と役割 48  
 好中球の分布 49 / 好中球の核の左方移動 49  
 NAP スコア 49 / 顆粒球数の異常値と疾患 50

●単球	50
-----	----

単球とマクロファージ 50 / 単球・マクロファージの機能と役割 50  
 マクロファージの分布 50



●リンパ球	51	●急性前骨髄球性白血病 (APL)	88
リンパ球の形態と分類 51 / 細胞表面マーカー 51		faggott cell 88 / t (15;17) 89	
リンパ節の構造 51 / B細胞の分化 52		PML/RARα 89 / DICの合併 90	
T細胞・NK細胞の分化 52 / B細胞の機能と役割 53		ATRA 90 / レチノイン酸症候群 91	
T細胞の機能と役割 53 / NK細胞の機能と役割 53			
類白血病反応	54	急性リンパ性白血病 (ALL)	92
類白血病反応の基礎疾患 54		急性リンパ性白血病の特徴 93	
無顆粒球症	55	WHO分類におけるALLの位置づけ 93	
原因 55 / 感染症の合併 55		ALLのWHO分類 93 / ALLとLBL 94	
伝染性単核 (球) 症	56	予後因子 94 / ALLの化学療法 95	
感染経路 57 / 症状 57		髄腔内化学療法 (髄注療法) 95	
病態生理 57 / 異型リンパ球 58			
EBV抗体価の時間的推移 58			
伝染性単核症患者のアレルギー反応 58			
●Supplement EBウイルスと関連のある疾患	58		
組織球増殖症	59	骨髄系腫瘍	
●血球貪食症候群	59	骨髄系腫瘍総論	96
血球貪食像 59 / 病態 60		骨髄系腫瘍とは 96 / 骨髄系腫瘍のWHO分類 96	
●Langerhans細胞性組織球症	61	骨髄異形成 / 骨髄増殖性疾患 97	
Langerhans細胞性組織球症の病変 61			
Birbeck顆粒 61		骨髄異形成症候群 (MDS)	98
白血球機能異常症	62	症状 98 / 病態 99	
●慢性肉芽腫症	62	骨髄所見 100 / 血球形態の異常 100	
カタラーゼ陽性菌が起炎菌の主体 62		MDSのFAB分類とWHO分類 101	
●Chédiak-Higashi症候群	63	慢性骨髄増殖性疾患総論	102
●Supplement その他の白血球機能異常症	63	慢性骨髄増殖性疾患とは 102	
		慢性骨髄増殖性疾患のWHO分類 102	
		慢性骨髄性白血病 (CML)	104
		●CMLの急性転化	105
		症状と自然経過 105 / CMLの病態 106	
		急性転化で増加する芽球の種類と割合 107	
		急性転化の早期診断基準 107 / Ph染色体 108	
		BCR/ABLチロシンキナーゼ 108	
		CML慢性期の末梢血所見 108	
		治療 109 / イマチニブ的作用 109	
		真性赤血球増加症	110
		病態 111 / 症状 111	
		鑑別診断 112 / JAK2遺伝子 112	
		骨髄線維症 (MF)	113
		●慢性特発性骨髄線維症 (CIMF)	113
		骨髄所見 113 / 病態 114	
		髄外造血 114 / 涙滴赤血球 115	
		続発性骨髄線維症 115	
		dry tap 115 / 巨大脾腫 115	
		本態性血小板血症	116
		病態 116 / 骨髄所見 117 / 末梢血所見 117	
		●Supplement 血小板増加症	117
		リンパ系腫瘍	
		リンパ系腫瘍総論	118
		リンパ系腫瘍とは 118 / リンパ系腫瘍に含まれる疾患 118	
		リンパ性白血病と悪性リンパ腫の違い 119	
		悪性リンパ腫の白血化 119	
		Hodgkinリンパ腫	120
		症状 121	
		Hodgkin細胞とReed-Sternberg細胞 121	
		Hodgkinリンパ腫のWHO分類 121	
		Ann Arbor分類 122 / 画像所見 122	
		FDG-PET 123	
		Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫の比較 123	
		非Hodgkinリンパ腫	124
		非Hodgkinリンパ腫 124	
		国際予後指標 (IPI) 124	
		aggressive lymphomaとindolent lymphoma 124	
急性骨髄性白血病 (AML)	84		
予後因子 85 / AMLの化学療法 85			
抗CD33抗体療法 85 / AMLのWHO分類 86			



CHOP療法 125 / リツキシマブ 125	
腫瘍崩壊症候群 125 / 非Hodgkinリンパ腫の所見 126	
<b>慢性リンパ性白血病 (CLL)</b>	<b>128</b>
末梢血所見 128 / 免疫能の低下 129	
AIHA, ITPの合併 129 / CLLとSLL 129	
● Supplement 有毛細胞白血病	129
<b>成人T細胞白血病 / リンパ腫</b>	<b>130</b>
flower cell 131 / HTLV-1の感染経路 131	
HTLV-1キャリアーの分布 131	
HTLV-1の感染から発症まで 132 / 症状 132	
4つの病型 133 / CD25と可溶性IL-2受容体 133	
<b>多発性骨髄腫</b>	<b>134</b>
形質細胞の腫瘍化 135 / 骨髄所見 135	
病期分類 135 / 病態 136	
合併症 136 / punched out lesion 136	
M蛋白血症 137 / 多発性骨髄腫の分類 137	
免疫電気泳動 137 / Bence-Jones蛋白 138	
Bence-Jones蛋白がひき起こす腎機能障害 139	
骨髄腫腎 139 / MGUS 139	
<b>原発性マクログロブリン血症</b>	<b>140</b>
病態 140 / 過粘稠度症候群 141	
眼底所見 141 / クリオグロブリン 141	
赤血球連鎖 142 / 骨髄所見 142	
多発性骨髄腫との違い 142	
● Supplement 重鎖 (H鎖) 病	142
<b>造血幹細胞移植</b>	
<b>造血幹細胞移植</b>	<b>144</b>
造血幹細胞移植とは 144 / 造血幹細胞移植の適応 144	
移植の流れ 144 / 前処置 145	
生着と拒絶 145 / 移植関連合併症 145	
GVHD 146 / GVL効果 146	
HLA 147 / 造血幹細胞移植の種類 147	
自家移植と同種移植 147 / 骨髄移植 148	
臍帯血移植 148 / 末梢血幹細胞移植 148	
ミニ移植 149 / 骨髄バンク 149 / 臍帯血バンク 149	
<b>止血機構</b>	
<b>止血機構総論</b>	<b>150</b>
血栓形成作用と抗血栓形成作用 150	
血管内皮細胞由来の血栓制御物質 150	
止血の流れ 151	
● 血小板による一次止血	152
血小板の構造 152 / 巨核球と血小板 152	
一次止血の流れ 153 / 血小板機能の障害 153	
● 凝固因子による二次止血	154
二次止血 154 / 凝固因子 154	
血液凝固反応の実際 155 / ビタミンK依存因子 155	
フィブリンの安定化 156 / 凝固阻害因子 156	
● 線溶系	156
線溶系 156 / 線溶系による分解産物 157	
線溶系の制御 157	
<b>止血機構の異常</b>	
<b>止血機構の異常総論</b>	<b>158</b>
止血機構の異常 158 / 止血機構の異常による疾患 159	
<b>特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)</b>	<b>160</b>
症状 161 / 病態生理 161 / 骨髄所見 162	
治療 162 / γ-グロブリン大量療法 (IVIG) 162	
ITPにおける <i>H.pylori</i> 除菌療法 163	
● Supplement 偽性血小板減少症	163
<b>血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</b>	<b>164</b>
vWFの実体 164 / 病態 165	
TTPの5徴 165 / 血漿交換療法 166	
破碎赤血球 166	
TTPと鑑別が必要な疾患 167	
● Supplement 溶血性尿毒症症候群 (HUS)	167
<b>von Willebrand病 (vWD)</b>	<b>168</b>
症状と特徴 169 / 病態生理と検査所見 169	
von Willebrand病と鑑別を要する疾患 170	
血小板凝集能検査 170	
● その他の一次止血に異常がある疾患	171
Bernard-Soulier症候群 171	
storage pool病 171	
血小板無力症 171	
<b>血友病</b>	<b>172</b>
病態 172 / 症状 173	
血友病Aとvon Willebrand病の比較 173 / 伴性劣性遺伝 173	
<b>アレルギー性紫斑病</b>	<b>174</b>
病態 174 / 症状 175 / 症状の経過 175	
皮膚所見 175 / 腎炎の病理所見 175	
<b>DIC (播種性血管内凝固)</b>	<b>176</b>
DICの基礎疾患 176	
症状 177 / 病態 177 / DICの分類 178	
FDP, Dダイマー 179	
トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) 179	
プラスミン・α <sub>2</sub> -PI複合体 (PIC) 179	
<b>抗リン脂質抗体症候群</b>	<b>180</b>
症状 181 / ループスアンチコアグラント (LA) 181	
抗カルジオリニン抗体と梅毒血清反応 181	
<b>止血機構の異常を調べる検査</b>	<b>182</b>
● 一次止血に関する検査	182
出血時間 182 / その他の一次止血に関する検査 182	
● 二次止血に関する検査	183
APTTとPT 183 / APTT, PTと凝固因子の関係 183	
その他の二次止血に関する検査 183	
● 検査による疾患の鑑別	184
出血傾向がある疾患の検査値比較 184	
出血傾向がある疾患の鑑別 185	
<b>抗血栓療法</b>	<b>186</b>
血栓症の予防と治療 186	
アラキドン酸カスケードとアスピリン 187	
<b>血液型と輸血療法</b>	
<b>血液型</b>	<b>188</b>
血液型 188 / ABO式血液型 188	
オモテ・ウラ試験 189 / Rh式血液型 189	
<b>輸血療法</b>	<b>190</b>
輸血の意義 190 / 輸血用血液の種類 190	
血漿分画製剤 191 / 自己血輸血 191 / 交差適合試験 191	
血清学的スクリーニング検査 192 / 輸血実施時の注意点 192	
● 輸血の副作用	193
輸血の副作用・合併症 193 / ABO型不適合輸血 193	
輸血後GVHD 194 / 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 194	
<b>索引</b>	<b>196</b>





造血幹細胞 (6頁ほか)

- 自己複製能と多分化能をもち、様々な血球へ分化・成熟することができる。



赤血球 (10頁ほか)

- 各組織への酸素運搬と、二酸化炭素運搬の仲介をする。寿命は約120日。



ヘモグロビン (12頁ほか)

- 酸素と結合し、各組織へと運搬する。主に赤芽球内で合成される。



網赤血球 (11頁ほか)

- 幼若な赤血球であり、その絶対数の増減は赤血球造血能を反映する。



トランスフェリン (19頁ほか)

- 鉄と結合し、骨髄や網内系へと運ぶ蛋白質。



トランスコバラミン (29頁)

- ビタミンB<sub>12</sub>と結合し、輸送に働く蛋白質。



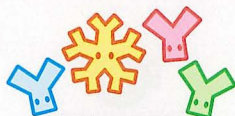
ハプトグロビン (37頁)

- ヘモグロビンと結合し、肝臓へと運ぶ蛋白質。



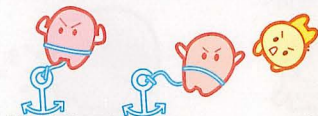
小型球状赤血球 (39頁)

- 赤血球膜異常により、球状化した赤血球。HSなどでみられる。



抗体 (43頁ほか)

- 形質細胞が産生する糖蛋白。特定の抗原を認識し結合できる。



補体制御蛋白 (43頁)

- GPIアンカーにより赤血球膜に固定され、補体による侵襲を抑制する。



補体 (43頁ほか)

- 抗体などにより活性化され、生体防御に働く蛋白質。



好中球 (48頁ほか)

- 異物の貪食・除去に関わる。May-Giemsa染色でピンク色に染まる特殊顆粒をもつ。



好酸球 (48頁)

- 顆粒球の内の1つ。May-Giemsa染色で赤色に染まる特殊顆粒をもつ。



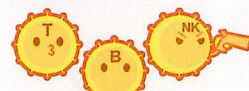
好塩基球 (48頁)

- 顆粒球の内の1つ。May-Giemsa染色で紫色に染まる特殊顆粒をもつ。



マクロファージ (50頁ほか)

- 単球が分化したもので、殺菌、抗原提示、サイトカイン産生などの機能をもつ。



リンパ球 (53頁ほか)

- B、T、NK細胞と3種類あるが、見た目は同じ。細胞表面マーカーで区別できる。



形質細胞 (48頁ほか)

- B細胞が分化・成熟し、1種類の抗体を産生できるようにしたもの。



M0の腫瘍細胞 (74頁)

- 極めて未分化な段階で腫瘍化している。電顕的MPO陽性。



M1の腫瘍細胞 (74頁)

- 未分化な骨髄系の細胞が腫瘍化している。核に軽い切れこみをもつ。



M2の腫瘍細胞 (74頁)

- アズール顆粒、Auer小体特徴的。一部にはt(8;21)の染色体異常がみられる。



M3の腫瘍細胞 (74頁)

- faggotがみられる。t(15;17)染色体異常が特徴的。ATRA治療が効果的。



M4の腫瘍細胞 (75頁)

- 顆粒球系、単球系の2系統の分化傾向を示す。エステラーゼ二重染色陽性。



M5の腫瘍細胞 (75頁)

- M4よりも単球系が優位。非特異的エステラーゼ染色のみ陽性。



M6の腫瘍細胞 (75頁)

- 赤芽球系が優位。腫瘍細胞は、PAS染色によって細胞質が赤色に染まる。



M7の腫瘍細胞 (75頁)

- 巨核球系が優位。大型で偽足様突起を認める。電顕的PPO陽性。



L1の腫瘍細胞 (76頁)

- 小型でN/C比が高い。小児に多くみられる。



L2の腫瘍細胞 (76頁)

- 大型でN/C比がやや低い。成人に多くみられる。



L3の腫瘍細胞 (76頁)

- 成熟したB細胞が腫瘍化したもの。好塩基性の細胞質に脂肪空泡がみられる。





レチノイン酸 (89頁)

- RAR $\alpha$ と結合することで、前骨髄球の分化に関わる遺伝子の転写を活性化する。



ATRA (90頁)

- PML/RAR $\alpha$ と結合して、M3の腫瘍細胞の分化を誘導、アポトーシスに導く。



リツキシマブ (125頁)

- B細胞のCD20に結合し、アポトーシスに導く。非Hodgkinリンパ腫に有効。



ATLL細胞 (132頁)

- HTLV-1の感染から数十年の潜伏期間を経て、腫瘍化する。



骨髄腫細胞 (135頁ほか)

- 多発性骨髄腫の腫瘍細胞。M蛋白を産生し、様々な病態をひき起こす。



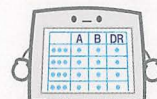
リンパ形質細胞様細胞 (137頁)

- 原発性マクログロブリン血症の腫瘍細胞。大量にIgMを産生し過粘稠度症候群などを招く。



Bence-Jones蛋白 (139頁)

- 骨髄腫細胞が産生するM蛋白のうちの1つ。腎機能障害をひき起こす。



骨髄バンク (149頁)

- 骨髄提供を希望する多くのドナーと移植を希望する患者を仲介する。



臍帯血バンク (149頁)

- 産婦から提供された臍帯血を凍結保存し、造血幹細胞移植が必要な患者に提供している。



血小板 (152頁ほか)

- 巨核球の細胞質から産生され、止血機構に関わる。活性化すると偽足をのばす。



巨核球 (152頁ほか)

- 血小板を産生する巨大な細胞。分葉した核と豊富なアズール顆粒が特徴的。



凝固因子 (154頁ほか)

- 止血機構に関わる因子。十数種類あり、凝固力スケードによりフィブリンを生成する。



トロンビン (156頁ほか)

- 凝固因子の1つ。フィブリノゲンからフィブリンモノマーを生成する。



アンチトロンビン (156頁ほか)

- ヘパリン様物質との結合で活性化、トロンビンなどの凝固因子の働きを阻害する。



ヘパリン (156頁ほか)

- アンチトロンビンを活性化し、凝固因子不活性化作用を促進させる。



プロテインC (156頁)

- プロテインSを補酵素として、第Va、VIIIa因子を分解、不活性化する。



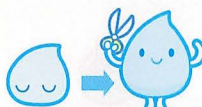
トロポモジュリン (156頁)

- トロンビンと結合し、失活させる。また、プロテインCを活性化させる。



PA, t-PA (156頁ほか)

- 特に血栓上で効率よくプラスミノゲンを活性化させ、プラスミンにする。



プラスミン (156頁ほか)

- プラスミノゲンが活性化しプラスミンとなり、フィブリンを分解、血栓を溶かす。



$\alpha$ 2-PI (157頁)

- 肝臓で産生され、血中のプラスミンを阻害する。



PAI (157頁)

- 血管内皮細胞で産生され、PAを阻害することでプラスミノゲン活性化を抑制している。



vWF (164頁ほか)

- 血小板が血管内皮下組織に粘着する際に重要な役割を果たす因子。多量体として存在する。



ADAMTS13 (165頁)

- vWF切断酵素。産生されたばかりの巨大なvWFを適当な大きさに分解する。



アスピリン (186頁)

- 血小板内のCOXを抑制することで、TXA<sub>2</sub>の産生を抑え、血小板活性を下げる。



クロピドグレル (186頁)

- 血小板のADP受容体を阻害して、その凝集および放出を抑制する。



ワルファリン (186頁)

- ビタミンK拮抗作用により、ビタミンK依存性凝固因子の合成を阻害する。



ビタミンK (186頁)

- 肝臓でのビタミンK依存性凝固因子(第II, VII, IX, X因子)の産生に関わる。



ウロキナーゼ (187頁)

- PA同様、プラスミノゲンを活性化させるが、血栓のない血管でも活性化してしまう。



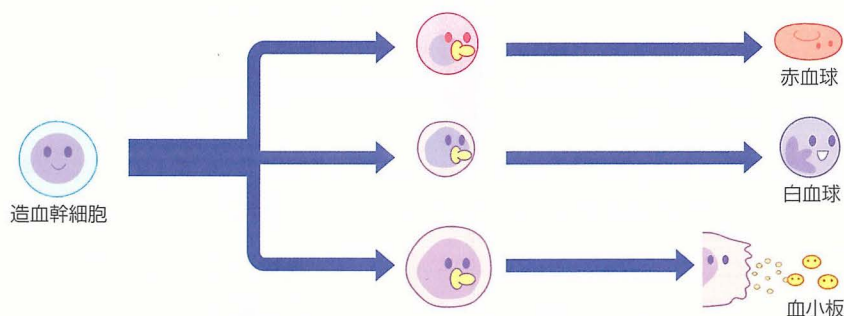
血液





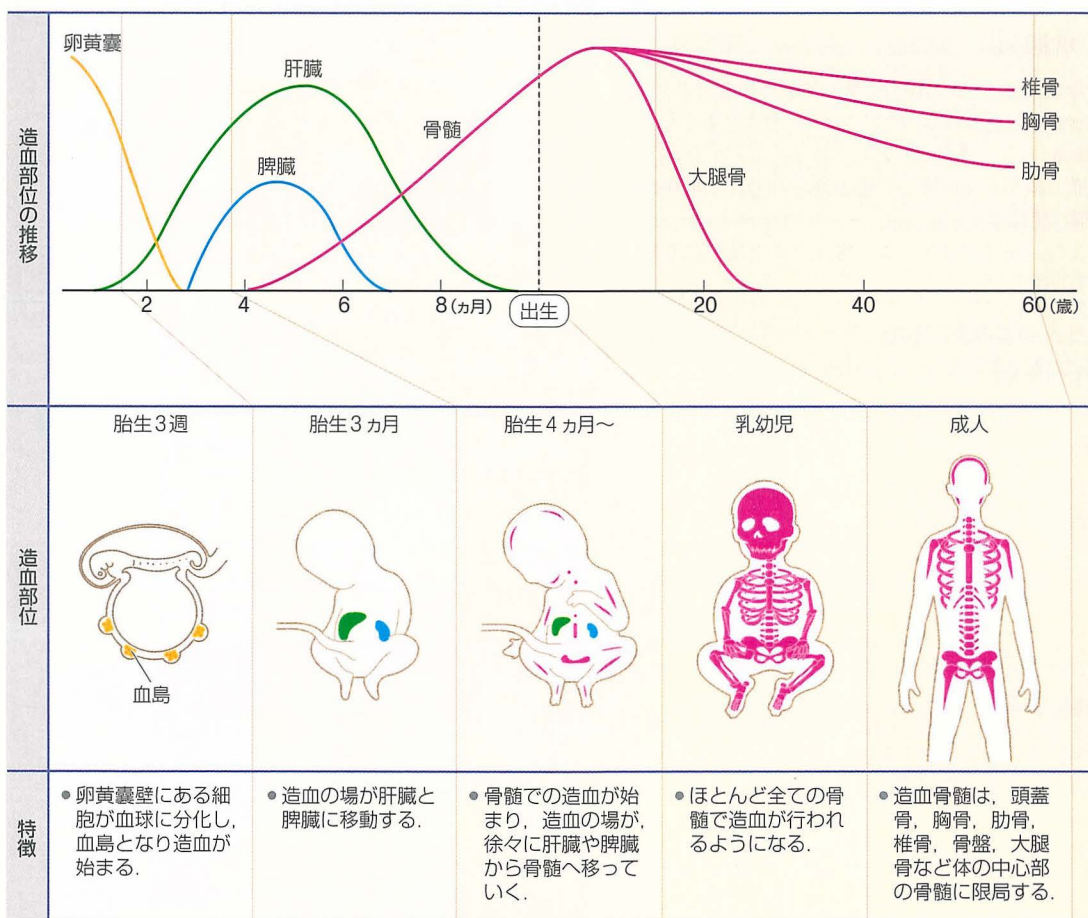
## 全ては造血幹細胞から分化する 造血

- 全ての血球（赤血球、白血球、血小板）は、造血幹細胞が自己複製や分化を繰り返すことで産生される。これを“造血”という。



## 発生段階によって変わっていく 造血の場の推移

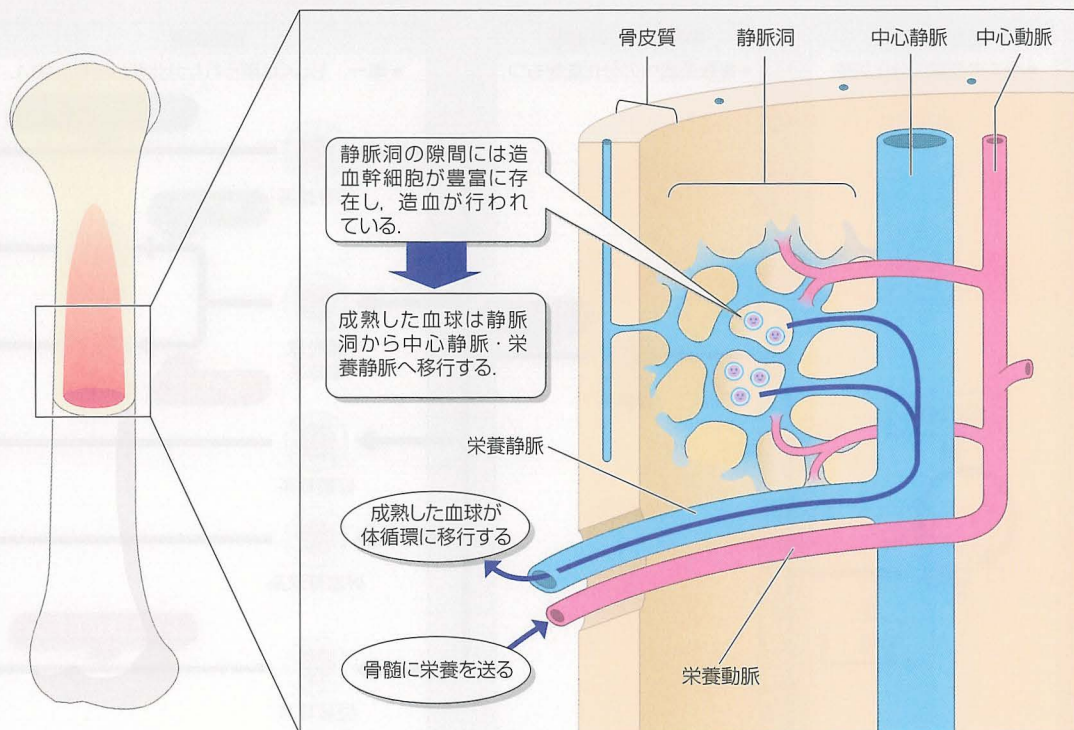
- 造血の場は、個体の成長とともに変化する。
- 胎生期には主に肝臓、脾臓で造血が行われ、出生後は主に骨髄で行われる。
- 出生後でも、病気などが原因で、骨髄で造血ができなくなると、肝臓や脾臓に造血の場が移動することがある（髄外造血〔114頁〕）。





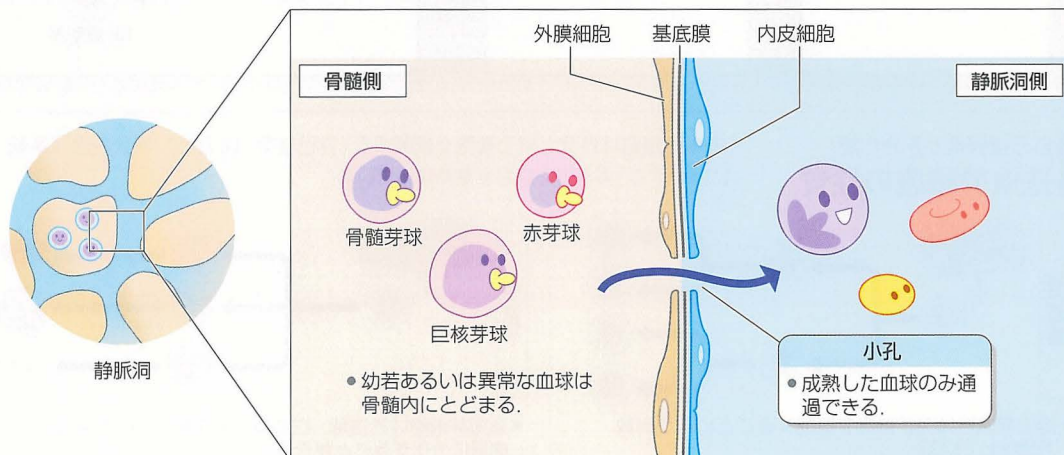
## 血球の生産工場 骨髄の構造

- 骨髄は骨の髄腔を埋める組織で、その総量は成人で1,600～3,700gに達する。
- 骨髄内には網目状に静脈洞が発達しており、その隙間には造血幹細胞が存在し造血が盛んに行われている。この骨髄を赤色髄という。
- 一方、脂肪細胞が多く含まれ、造血がほとんど行われていない骨髄は黄色髄(脂肪髄)とよばれる。
- 再生不良性貧血(32頁)のような病的状態では、赤色髄が黄色髄に置き換わることがある



## 血液骨髓関門 静脈洞の構造

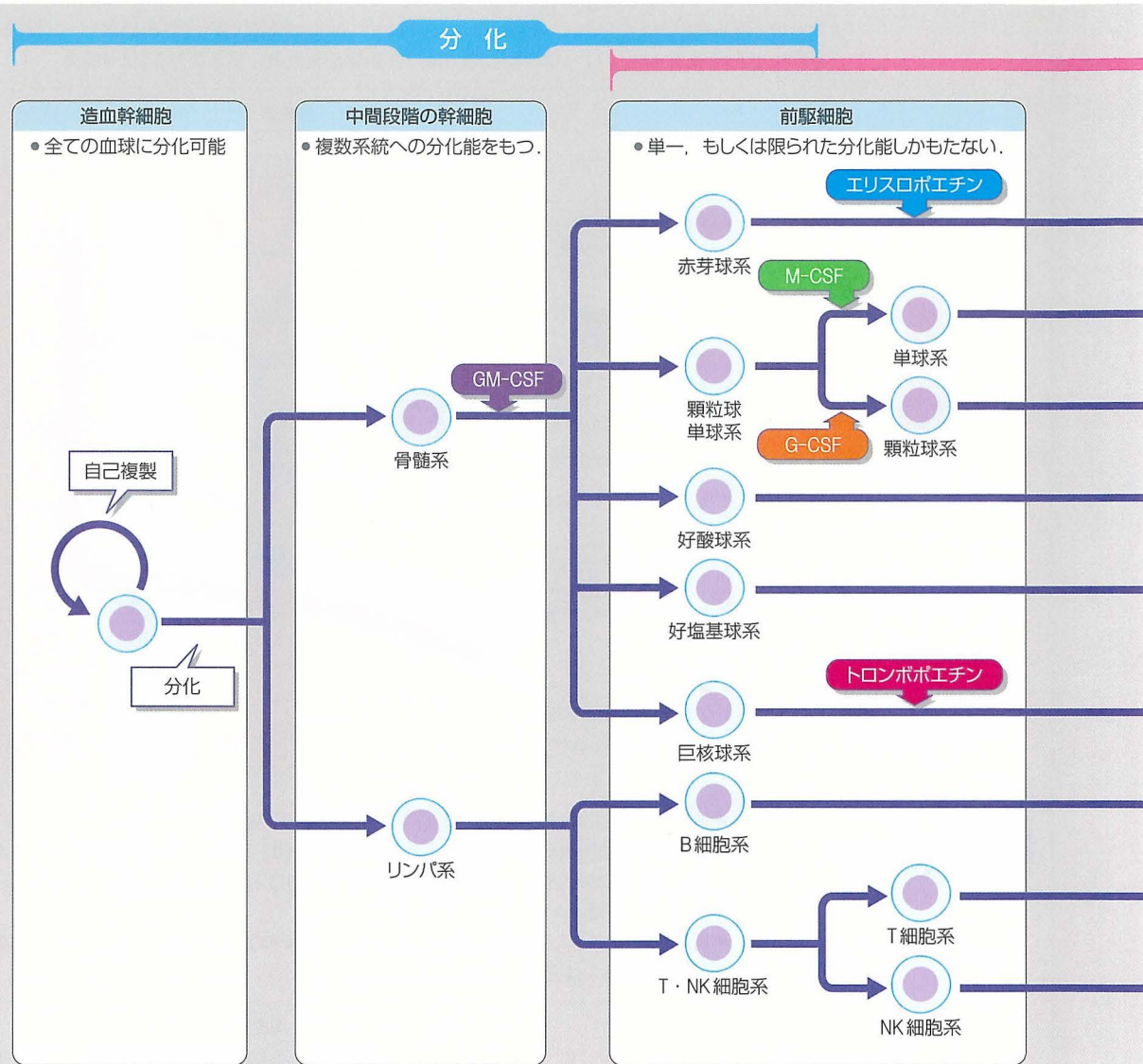
- 骨髓と静脈洞は、外膜細胞、基底膜、内皮細胞の3層構造によって隔てられている。
- この3層構造は血球の関所のような働きをしており、成熟し、機能を果たすことができる血球のみが内皮細胞の小孔を通して静脈洞に入り末梢血に至ることができる。しかし、幼若あるいは異常な血球は通過できない。
- 病的状態や、がんの骨髓転移などによりこの関所のような働きが失われると、末梢血に幼若あるいは異常な血球が出現する。





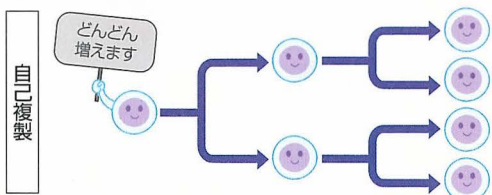
## 造血幹細胞から成熟血球へ 正常血球の分化・成熟

- 造血幹細胞は全ての血球へ分化する能力を有し、分化を繰り返しながら、次第に成熟して機能を有する成熟血球となる。

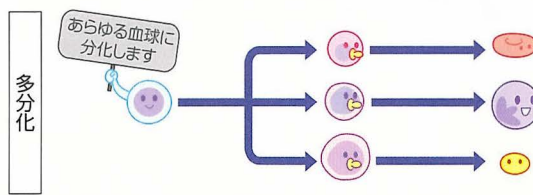


## 自己複製能と多分化能 造血幹細胞の性質

- 造血幹細胞は自分と同じ細胞を複製する（自己複製）能力と、複数の血球系統に分化する（多分化）能力を兼ね備えている。

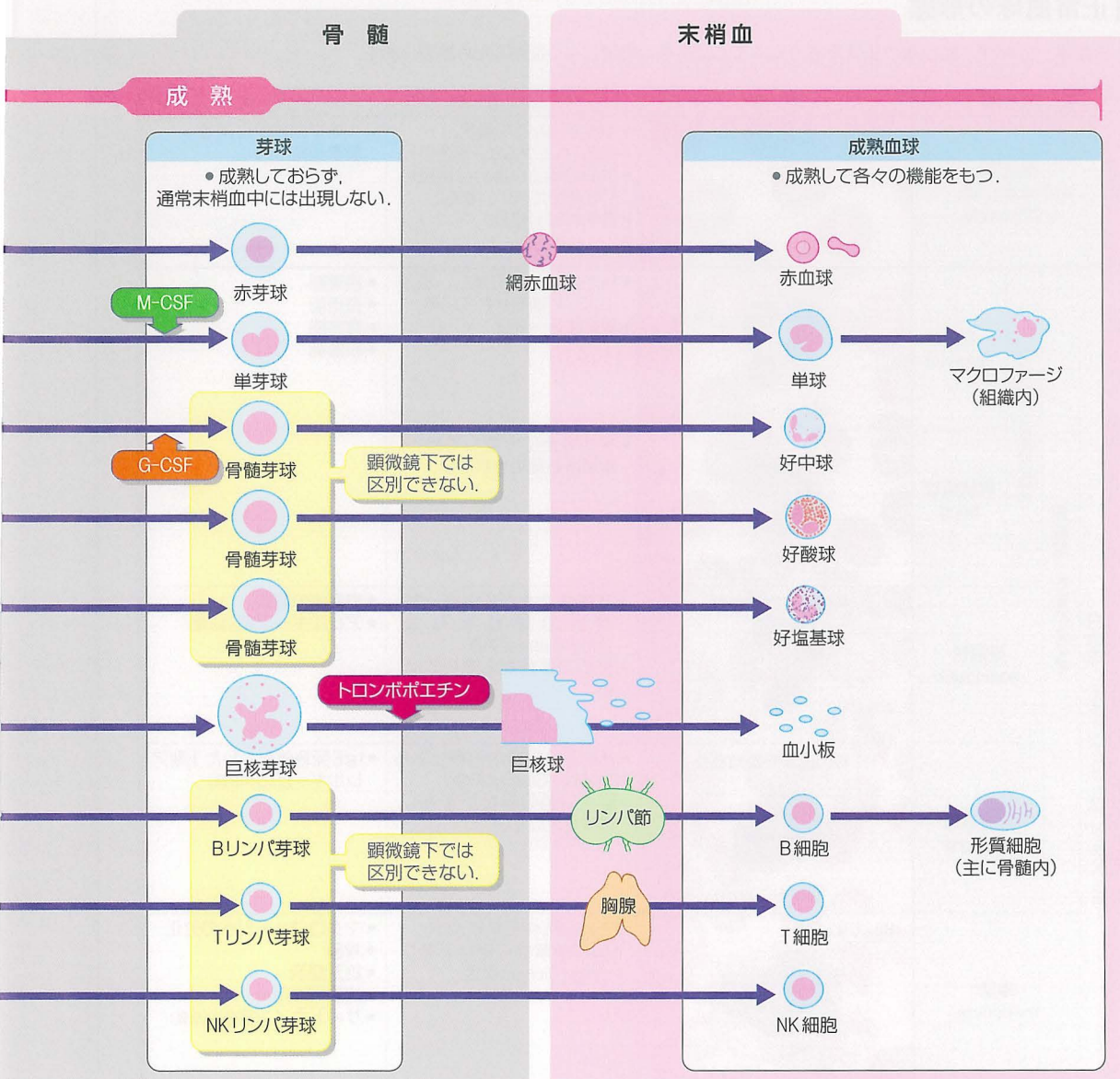


- 造血幹細胞は自分自身を複製することにより総数を維持している。



- 造血幹細胞は赤血球、白血球、血小板といった全ての血球に分化することができます。

• 分化：differentiation • 自己複製：self replication • 前駆細胞：precursor cell • 赤芽球：erythroblast • 単芽球：monoblast • 骨髓芽球：myeloblast • 巨核芽球：megakaryoblast • リンパ芽球：lymphoblast • 網赤血球：reticulocyte • 巨核球：megakaryocyte • 単球：monocyte • 好中球：neutrophil • 好酸球：eosinophil • 好塩基球：basophil • 形質細胞：plasma cell • 造血因子：hematopoietic factor • 炎症反応：inflammatory reaction



主な造血因子	造血作用	造血因子を産生する細胞
エリスロポエチン (EPO)	赤芽球系細胞の分化・増殖の促進	腎尿細管周囲の間質細胞
トロンボポエチン (TPO)	巨核球系細胞の分化・増殖の促進	肝細胞
GM-CSF	骨髄系前駆細胞から赤芽球系・顆粒球単球系・好酸球系・好塩基球系・巨核球系前駆細胞への分化・増殖の促進	T細胞, マクロファージなど
G-CSF	好中球系細胞の分化・増殖の促進	単球, 骨髄ストロマ細胞など
M-CSF	単球・マクロファージ系細胞の分化・増殖の促進	単球, 骨髄ストロマ細胞など

●血球の分化・増殖には上記の物質以外にインターロイキン(IL)という物質も関わっている。  
インターロイキンは特に炎症反応時の分化・増殖に関係する。

●エリスロポエチン (EPO) : erythropoietin ● トロンボポエチン (TPO) : thrombopoietin ● 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) : granulocyte macrophage-colony stimulating factor ● 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) : granulocyte-colony stimulating factor ● マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) : macrophage-colony stimulating factor ● インターロイキン (IL) : interleukin



基礎形態をおさえる

# 正常血球の形態

- 赤血球, 白血球, 血小板の正常形態を知ることが疾患の理解にもつながるため重要である。

分類	形態	特徴	機能
赤血球 red blood cell, erythrocyte	厚さ約2μm  径7~8μm	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中央が凹んだ円板状。</li> <li>● 赤色(ヘモグロビンを含む)。</li> <li>● 中心の明るい部分は直径の1/3を超えない。核なし。</li> <li>● 寿命は約120日。</li> </ul>	● ヘモグロビンによる酸素運搬(12頁)
白血球 white blood cell, leukocyte	好中球 neutrophil 分葉核球 segment 核糸	● 核が成熟して分葉し、核糸によって連結されている。 ● 寿命は2~3日。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 接着能</li> <li>● 遊走能</li> <li>● 貪食能</li> <li>● 殺菌能</li> </ul>
		● 核が完全に分葉しておらず核糸も認められない。	
	好酸球 eosinophil 核の上には顆粒なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 好酸性で大きさの均一な橙色の顆粒をもつ(May-Giemsa染色)。</li> <li>● 橙色の顆粒が充満している。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 寄生虫の除去</li> <li>● アレルギー反応(48頁)</li> </ul>
	好塩基球 basophil 核の上まで顆粒あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 好塩基性で紫色の顆粒をもつ(May-Giemsa染色)。</li> <li>● 暗青紫色の顆粒が充満し、核は見えにくい。</li> </ul>	● IgE受容体を介したI型アレルギー反応(48頁)
	単球 monocyte 核に切れこみ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 白血球の中で最も大きい。</li> <li>● 細かな紫色の顆粒をもつ(May-Giemsa染色)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● マクロファージへの分化</li> <li>● 殺菌</li> <li>● 抗原提示</li> <li>● 抗腫瘍作用</li> <li>● サイトカイン産生(50頁)</li> </ul>
	リンパ球 lymphocyte	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大型のものから小型のものまであり、核は丸いものが多い。</li> <li>● 大きさは別に機能や細胞表面マーカーによってB細胞, T細胞, NK細胞に分けられる。</li> </ul>	● 免疫応答(53頁)
血小板 platelet	径2~4μm	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 円板状で核はない。</li> <li>● 寿命は7~10日。</li> </ul>	● 一次止血(153頁)

● 核: nucleus ● 分葉: segmentation ● 接着能: adhesion ● 遊走能: chemotaxis ● 貪食能: phagocytic activity ● 殺菌能: bactericidal activity ● 寄生虫: parasite ● 細胞表面マーカー: cell surface marker ● 貧血: anemia ● 赤血球増加症: erythrocytosis ● 無顆粒球症: agranulocytosis ● 出血傾向: bleeding tendency

## 日常的な検査

## 全血球算定 (CBC) とその解釈

- 全血球算定 (CBC) は臨床でも日常的に行われており、重要である。
- 異常値を呈した場合にはその原因検索が大切である。
- 血球検査における基準値は各施設によって異なるが、ここでは覚えやすい基準の一例を掲載する。

項 目			基準	異常値で疑われる疾患
赤血球	赤血球数 (RBC) (11頁)		男性 450 ~ 550 万 / $\mu\text{L}$ 女性 350 ~ 500 万 / $\mu\text{L}$	● 貧血や赤血球増加症の有無を知るのに役立つ。 RBC, Hb, Ht $\uparrow$ : 赤血球増加症 (112頁) RBC, Hb, Ht $\downarrow$ : 貧血 (14頁)
	ヘモグロビン (Hb) (11頁)		男性 14 ~ 17 g/dL 女性 12 ~ 15 g/dL	
	ヘマトクリット (Ht) (11頁)		男性 40 ~ 50% 女性 35 ~ 45%	● 網赤血球数は造血能を反映し、貧血の鑑別に役立つ。 Ret $\uparrow$ : 溶血性貧血 (36頁) など Ret $\downarrow$ : 再生不良性貧血 (32頁) など
	網赤血球 (Ret) (11頁)		5 ~ 20‰ (0.5 ~ 2.0%)	
白血球	白血球数 (WBC)		4,000 ~ 9,000 / $\mu\text{L}$	● 白血球数に異常があるときは、その分画を調べることで鑑別に役立つ。 WBC $\uparrow$ 好中球 $\uparrow$ : 細菌感染症など 好酸球 $\uparrow$ : 寄生虫疾患、アレルギー性疾患など 好塩基球 $\uparrow$ : 慢性骨髄性白血病 (104頁) など 芽球 $\uparrow$ : 急性白血病 (68頁) など 成熟血球 $\downarrow$ WBC $\downarrow$ 汎血球 $\downarrow$ : 再生不良性貧血 骨髄異形成症候群 (98頁) 巨赤芽球性貧血 (28頁) など 顆粒球 $\downarrow$ : 無顆粒球症 (55頁) など
	分画	好中球 (neutro)	分葉核球 (seg)	20 ~ 70%
			桿状核球 (band)	0 ~ 20%
		好酸球 (eosino)		0 ~ 5%
		好塩基球 (baso)		0 ~ 2%
		単球 (mono)		2 ~ 10%
		リンパ球 (lympho)		25 ~ 55%
	血小板数 (Plt)		15 ~ 40 万 / $\mu\text{L}$	● 出血傾向 (158頁) を呈する疾患の鑑別に役立つ。 Plt $\uparrow$ : 本態性血小板血症 (116頁) など Plt $\downarrow$ : 特発性血小板減少性紫斑病 (160頁) など

(参考: 駿河台日本大学病院臨床検査部)



# 赤血球の構造と機能

監修  
松田 晃

## Words & terms

**解糖系** (10頁)  
細胞質内で行われる糖代謝。グルコースを乳酸に代謝する過程でATPを産生する。酸素を必要としない。

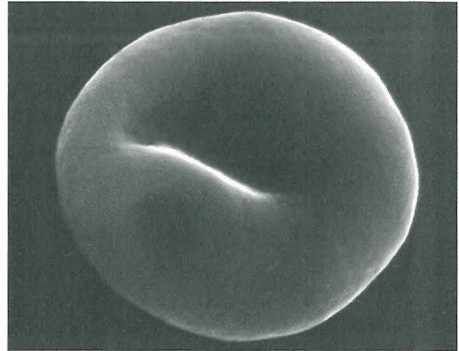
**エリスロポエチン** (11頁)  
腎臓でつくられる糖蛋白で、腎動脈酸素分圧が低下すると増加する。主にCFU-Eに作用し、赤血球産生を促進する。

**2,3-DPG** (13頁)  
解糖系の中間代謝産物である2,3-DPGは、酸素と結合していないヘモグロビン(デオキシヘモグロビン)と結合し、酸素とヘモグロビンの結合を阻害する。

## 核がなく、中央部がへこんだ円盤状 赤血球の構造

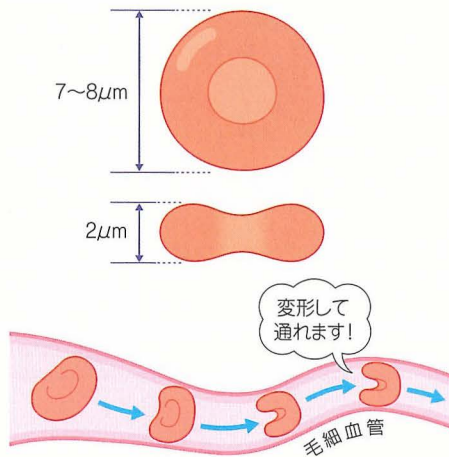
- 赤血球は、分化の過程で核を失う(脱核)ため、核をもたない。また、ミトコンドリアも失っているため、解糖系によりエネルギーを得ている。
- 中央部がへこんだ円盤状の形態をしている。
- この形態により赤血球は高い変形能をもち、自分の直径より狭い毛細血管内でも自由に変形して通過することができる。

赤血球の走査電顕像



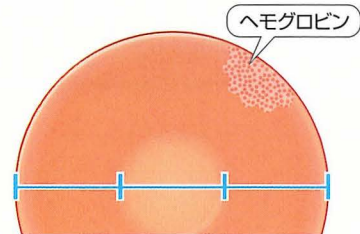
写真提供：脇本 直樹

## 赤血球の形態と大きさ



## ヘモグロビンの赤 赤血球の色

- 赤血球が赤く見えるのは、細胞質中にヘモグロビン(血色素)を含んでいるためである。
- 中央は薄くなっているためヘモグロビン含有量が少なく、明るく見える。正常ではこの部分が直径の1/3を超えることはない。



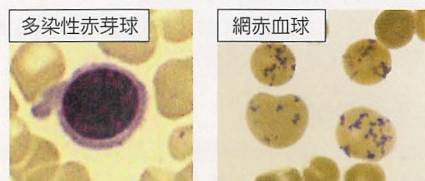
## およそ120日 赤血球の寿命

- 骨髓で産生された成熟赤血球は約120日間体内を循環した後、脾臓をはじめとする肝臓、骨髓などの全身の網内系でマクロファージにより貪食、破壊される。



●赤血球: erythrocyte/red blood cell ●解糖系: glycolytic pathway ●骨髓: bone marrow ●網内系: reticuloendothelial system ●貪食: phagocytosis ●造血幹細胞: hematopoietic stem cell ●前赤芽球: proerythroblast ●好塩基性赤芽球: basophilic erythroblast ●多染性赤芽球: polychromatic erythroblast ●正染性赤芽球: orthochromatic erythroblast ●造血能: hemopoietic capacity

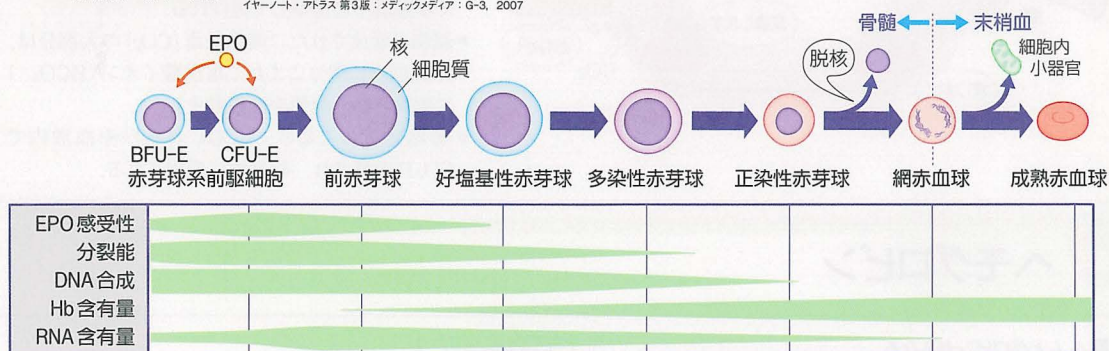
## 骨髄内で成熟する 赤血球の増殖・成熟過程



写真提供：脇本 直樹

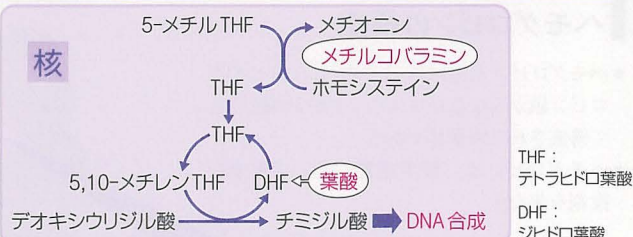
医療情報科学研究所 編、山田 英雄：赤血球系 網状赤血球：イヤーノート・アトラス 第3版：メディックメディア：G-3、2007

- 造血幹細胞より分化した赤芽球系前駆細胞であるBFU-E、CFU-Eは、エリスロポエチン (EPO) が作用することにより、分裂を繰り返しながら成熟していく。
- 赤芽球核内ではDNA合成が進み、細胞質ではヘモグロビンが合成される。
- Giemsa染色で未熟な細胞は青く染まる(核内のヒストン、細胞質のRNAによる)が、成熟しヘモグロビンが増加するにつれて赤みが増していく。この染色性の違いにより、赤芽球において「好塩基性」、「多染性」、「正染性」の区分がなされる。



### DNA合成

- DNA合成にはビタミンB<sub>12</sub>(コバラミン)と葉酸が必要である。
- いずれかが不足すると合成が障害され分裂できず、未熟で巨大な赤芽球となる(巨赤芽球性貧血：28頁)。



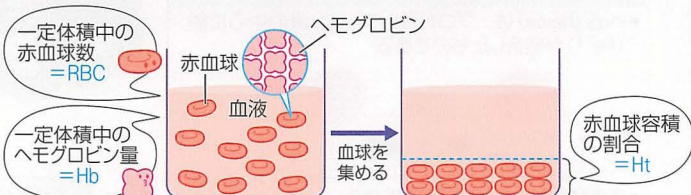
### 疾患推定の要

## 赤血球系の検査項目

- 赤血球系の検査項目には、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、赤血球指数(17頁)などがある。
- RBC、Hb、Htは同時に測定されることが多く、この3項目を見比べながら赤血球疾患を鑑別していくことが重要となる。

- 網赤血球は、骨髄で産生されたばかりの幼若な赤血球であり、その絶対数の増減は赤血球造血能を反映する。

$$\text{網赤血球数} = \text{RBC} \times \text{Ret} \\ (\text{基準値：} 3 \sim 10 \text{ 万} / \mu\text{L})$$



検査項目	表すもの	基準値	
		男性	女性
赤血球数 (RBC)	● 一定体積の血液における赤血球の数	450~550万 / $\mu$ L	350~500万 / $\mu$ L
ヘモグロビン (Hb)	● 一定体積の血液におけるヘモグロビン量	14~17 g/dL	12~15 g/dL
ヘマトクリット (Ht)	● 血液中に占める赤血球容積の割合	40~50 %	35~45 %

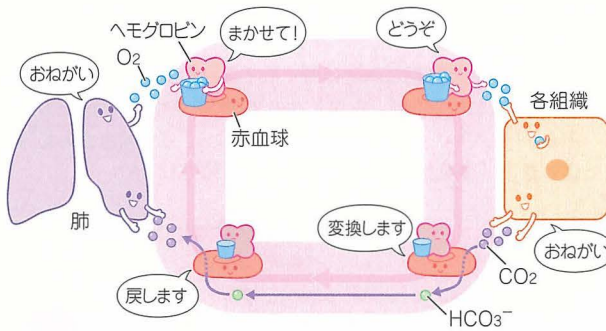


検査項目	表すもの	基準値
網赤血球 (Ret)	● 末梢血中の赤血球における網赤血球の割合	5~20% (0.5~2.0%)



## O<sub>2</sub> 運搬とCO<sub>2</sub> 運搬の仲介

### 赤血球の機能



#### 酸素運搬

- 赤血球の主要な役割である酸素運搬は、主にヘモグロビンによって行われている。
- ヘモグロビンは肺胞で酸素 (O<sub>2</sub>) を受け取ると、各組織へ運び、そこで酸素を放出する。

#### 二酸化炭素運搬の仲介

- 赤血球は二酸化炭素運搬にも関与している。しかし、ヘモグロビンに結合する量はわずかで、多くは血漿中に溶解して運ばれる。
- 組織で産生された二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) の大部分は、赤血球内に取りこまれて重炭酸イオン (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) に変換され、血漿中に移動する。
- 肺胞付近になると、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は再び赤血球内で CO<sub>2</sub> に変換され、呼気中に排出される。

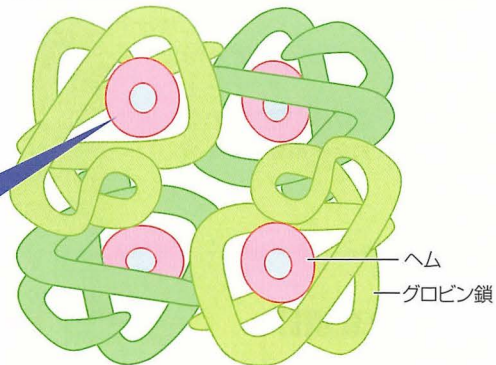
## ヘモグロビン

### ヘムとグロビンからなる

### ヘモグロビンの構造

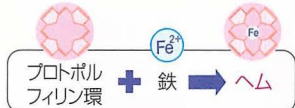
- ヘモグロビン (Hb) は、1つのヘムと1つのグロビン鎖からなるサブユニットが4つ結合して構成された四量体である。
- ヘモグロビンは、酸素運搬において重要な役割を果たす。

#### ヘモグロビン

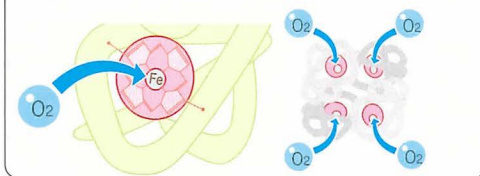


#### ヘム

- ヘム (heme) は、プロトポルフィリン環の中心に鉄 (Fe<sup>2+</sup>) が結合したものである。

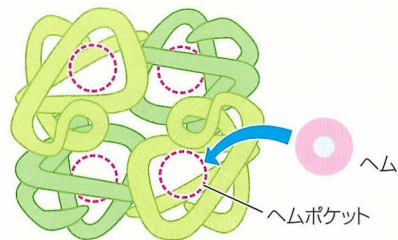


- この鉄に1分子の酸素が結合する。
- すなわち、ヘモグロビン1分子は最大で4分子の酸素を結合することができる。

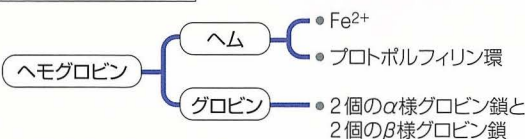


#### グロビン

- グロビン (globin) は、折りたたまれて複雑な構造を成したペプチド鎖 (グロビン鎖) よりなるサブユニットが4つ集まって構成された蛋白質である。
- 2個のα様グロビン鎖と2個のβ様グロビン鎖 (β, γ, δ鎖) よりなる。
- グロビン鎖の内側にある空間 (ヘムポケット) にヘムを収納することで、ヘモグロビンが完成する。



#### ヘモグロビンの構成



ほとんどがHbA

## ヘモグロビンの種類

- グロビン鎖にはいくつかの種類( $\alpha$  鎖,  $\beta$  鎖,  $\gamma$  鎖,  $\delta$  鎖など)があり、ヘモグロビンは構成するグロビン鎖の組み合わせにより右のように分類される。

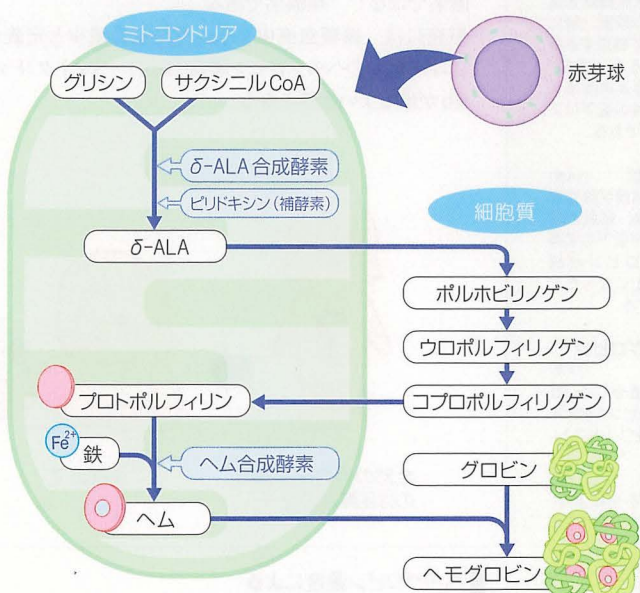
ヘモグロビンの種類	構成グロビン鎖*	特徴
HbA	$\alpha_2\beta_2$	● 成人Hbの約97%
HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$	● 成人Hbの約2%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	● 成人Hbの約1% ● 胎児Hbのほとんど

\* 構成グロビン鎖が2本の $\alpha$ 鎖と2本の $\beta$ 鎖であるとき、 $\alpha_2\beta_2$ と表記される。

ヘムはミトコンドリア内でつくられる

## ヘモグロビンの合成

- ヘムの合成は主に赤芽球(11頁)内のミトコンドリアで行われる。
- ミトコンドリア内のグリシン, サクシニルCoAから $\delta$ -アミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)が合成される。
- その後、細胞質にて合成が進み、再びミトコンドリア内に戻ってヘムが合成される。
- ヘムは再び細胞質に出てグロビンと結合し、ヘモグロビンとなる。

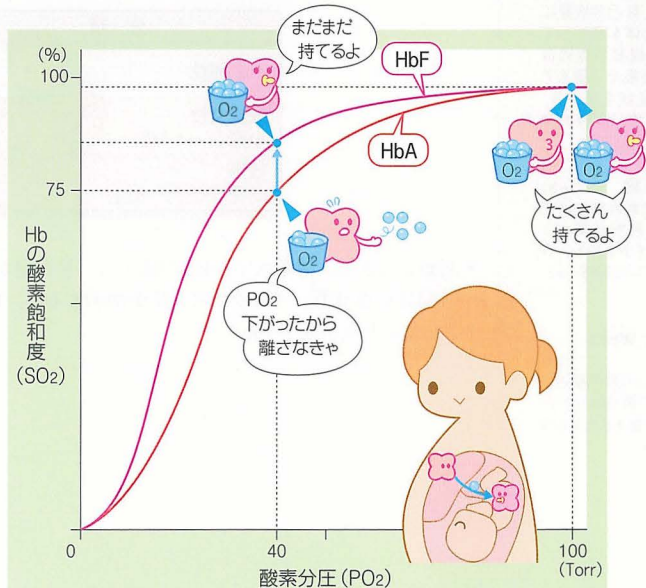


HbFは酸素結合力が強い

## 酸素解離曲線

- ヘモグロビンは、酸素が豊富な肺などの組織では酸素を放出しにくく、酸素が少ない組織では酸素を放出しやすくなる特徴をもつ。
- このしくみによってヘモグロビンは各組織に効率よく酸素を配ることができる。
- HbFは、HbAよりも酸素解離曲線が左に位置している。これはHbFの方がHbAよりも酸素親和性が強く、低い酸素分圧でも多くのヘモグロビンが酸素と結合できることを意味している。
- このため、HbFを多く有する胎児は、母胎内で酸素分圧が低くても、十分な酸素を受け取ることができる。

● 酸素分圧に対して酸素と結合している分子の割合を示したグラフを酸素解離曲線といい、ヘモグロビンの場合、その形は特有のS字型となる (vol.4: 22頁)。



酸素解離曲線が左方移動する因子

● pH↑ ● CO<sub>2</sub>分圧↓ ● 体温↓ ● 2,3-DPG↓

酸素解離曲線が右方移動する因子

● pH↓ ● CO<sub>2</sub>分圧↑ ● 体温↑ ● 2,3-DPG↑

● ヘモグロビン(Hb): hemoglobin ●  $\delta$ -アミノレブリン酸( $\delta$ -ALA):  $\delta$ -aminolevulinic acid ● 2,3-ジホスホグリセリン酸塩(2,3-DPG): 2,3-diphosphoglycerate



## 貧血総論

監修  
松田 晃

## Words &amp; terms

**コマ音** (15頁)  
小児あるいは著明な貧血や甲状腺機能亢進症の患者の頸部、特に鎖骨上窩で聴取する持続性の柔らかい雑音。静脈内の血流速度増大と血液粘性の低下により生じるとされる。

**チアノーゼ** (15頁)  
皮膚や粘膜が暗紫青色調の状態。動脈血酸素飽和度が低下して還元ヘモグロビンが約5g/dL以上になったときに発現する。

**還元ヘモグロビン** (15頁)  
酸素と結合していないヘモグロビン(デオキシヘモグロビン)のこと。

**腎性貧血** (16頁)  
慢性腎不全により、腎臓でエリスロポエチンの産生が低下することが主因の貧血。二次性貧血の1つ。エリスロポエチン投与が有効となる。

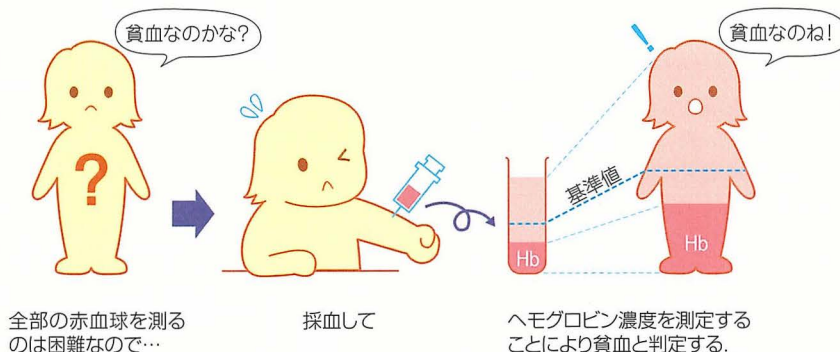
**全身性エリテマトーデス(SLE)** (16頁)  
様々な自己の抗原に対して抗体を産生してしまう臓器非特異的自己免疫疾患で、極めて多彩な症状を呈する。20～40歳の女性の発症が圧倒的に多い。

**アジソン病 Addison病** (16頁)  
副腎皮質自体の病変により、副腎皮質からのステロイドホルモン分泌が低下した病態 (vol.3: 218頁)。

**マロリー・ワイス Mallory-Weiss** (16頁)  
症候群  
嘔吐により噴門部近くの粘膜に裂創が生じ、大量の吐血をきたすもの (vol.1: 40頁)。

診断名ではなく症候名  
貧血の定義

- 貧血とは、「末梢血中のヘモグロビン濃度が基準値以下に低下した状態」である。つまり貧血とは診断名ではなく、症候名である。
- 厳密には、循環血液中の赤血球総量の減少と定義されるが、その測定は容易には行えないため、通常は末梢血のヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数(RBC)を用いて判断され、Hbが最もよい指標となる。

ヘモグロビン濃度による  
WHOによる基準値

- WHOでは、貧血の基準値を以下のように定義している。

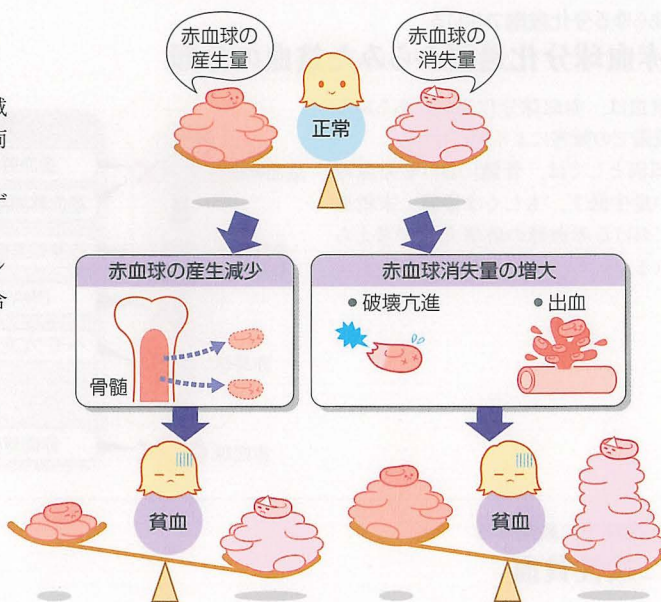
分類	ヘモグロビン濃度
成人男性	13g/dL 未満
成人女性 小児(6～14歳)	12g/dL 未満
妊婦 幼児(6カ月～6歳)	11g/dL 未満

- 高齢になると、健康人でもHbが低下し、男女差が少なくなる。
- 妊婦は赤血球数、ヘモグロビン量が増加するが、循環血漿量も著しく増加するため、相対的にヘモグロビン濃度が低下する。

● 貧血: anemia ● 末梢血: peripheral blood ● 循環血液量: circulating blood volume ● 循環血漿量: circulating plasma volume ● コマ音: venous hum ● 酸素欠乏: oxygen deficiency ● めまい: vertigo ● 失神: syncope ● 耳鳴り: tinnitus ● 易疲労感: easy fatigability ● 倦怠感: lassitude ● 動悸: palpitation ● 頻脈: tachycardia ● 高拍出性心不全: high output heart failure

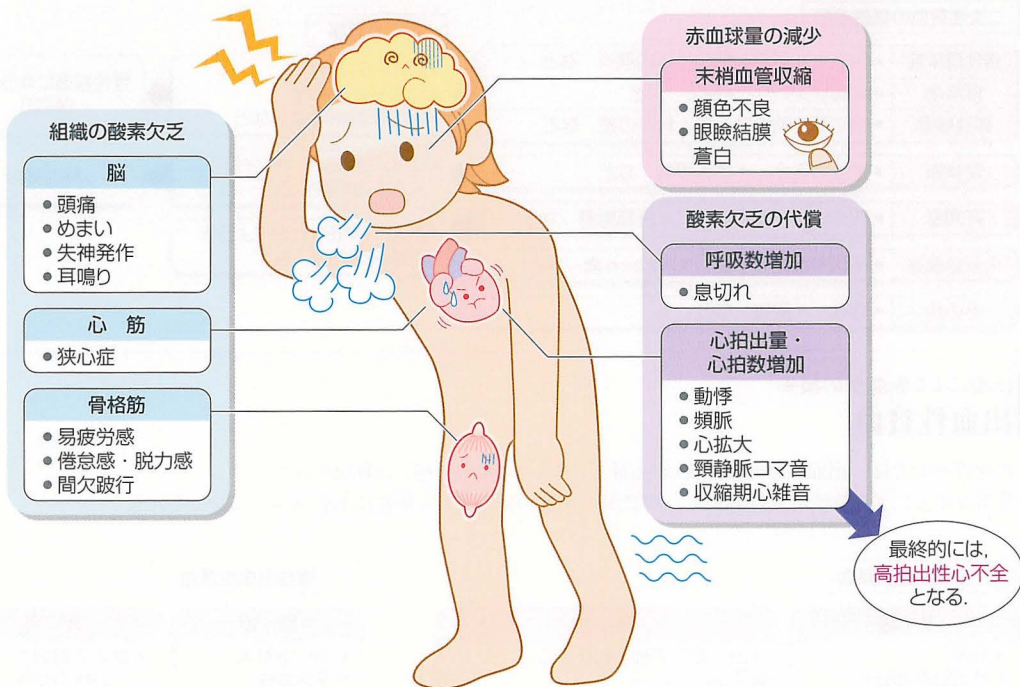
## 赤血球消失量が産生量を上回る 貧血の成因

- 貧血の主な成因としては、「赤血球の産生減少」、「赤血球消失量の増大」、またはその両者の合併による場合が考えられる。
- 赤血球の産生量＜消失量とバランスがくずれ、貧血が生じる。
- 赤血球の産生減少には、エリスロポエチンの産生低下、造血幹細胞の異常、DNA合成障害、ヘモグロビン合成障害などがある。



## 酸素欠乏とその代償作用による 貧血に共通する症状

- 貧血の症状には、「組織の酸素欠乏に基づく症状」と、それを補うための“生体の代償作用に基づく症状”および“赤血球量の減少による症状”がある。
- これらの症状は、貧血の経過や基礎疾患、年齢に影響される。



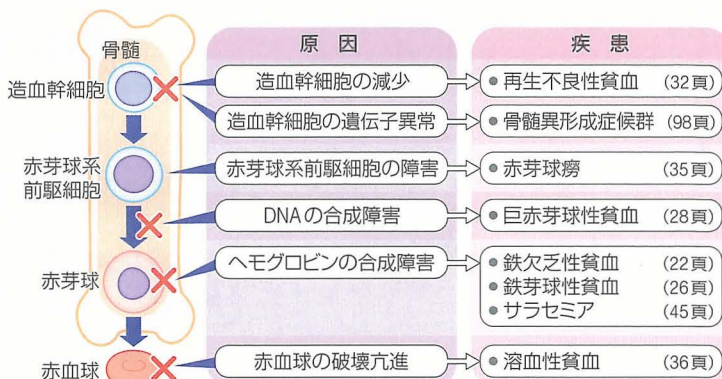
- 慢性に経過する貧血は、短時間に生じる貧血(多量の出血、赤血球破碎症候群〔37頁〕など)に比べて症状が強くない。これは、慢性に経過していく過程で種々の代償作用が働くためである。
- 貧血ではチアノーゼをきたしにくい。これは、チアノーゼが還元ヘモグロビン5g/dL以上で出現するのにに対し、貧血ではヘモグロビン総量が減っているためである。



あらゆる分化段階で生じる

## 赤血球分化過程からみた貧血の分類

- 貧血は、赤血球分化過程のあらゆる段階での障害により起こりうる。
- 原因としては、骨髓における赤血球の産生低下、もしくは骨髓・末梢血における赤血球の破壊亢進が考えられる。



基礎疾患に続発する

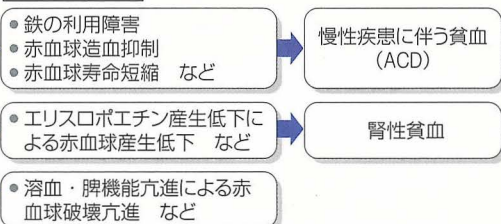
## 二次性貧血

- 二次性貧血とは、血液疾患以外の基礎疾患に続発した貧血をいう。
- 二次性貧血の中でも、慢性感染症・膠原病・悪性腫瘍によるものを「慢性疾患に伴う貧血 (anemia of chronic disease: ACD)」, 腎疾患によるものを「腎性貧血」という。
- 二次性貧血では、貧血自体の治療よりも、基礎疾患の診断や治療が重要となる。

### 二次性貧血の基礎疾患

慢性感染症	● 結核 ● 亜急性細菌性心内膜炎 など
膠原病	● 関節リウマチ ● SLE など
悪性腫瘍	● 特に消化管の癌, 婦人科系の癌 など
腎疾患	● 慢性腎不全 ● 透析患者 など
肝疾患	● 肝硬変 ● 慢性肝炎 ● 肝細胞癌 など
内分泌疾患	● 甲状腺機能低下症 ● Addison病 など
その他	● 妊娠 ● 薬物 など

### 貧血の機序



出血による赤血球の損失

## 出血性貧血

- 出血性貧血とは、出血のために血液 (赤血球) を喪失することで起こる貧血である。
- 急激な出血による急性出血性貧血と、慢性的な出血の持続による慢性出血性貧血とに分けられる。

### 急性出血性貧血

原因 (Cause)	所見 (Findings)
● 外傷 ● 食道静脈瘤破裂 ● Mallory-Weiss症候群 ● 大動脈瘤破裂 ● 子宮外妊娠 など	● 出血量や年齢に依存する。 軽 症 症状なし 中等症 起立性低血圧 重 症 出血性ショック (皮膚温低下, 血圧低下, 心拍数増加, 末梢血管収縮)

### 慢性出血性貧血

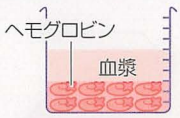
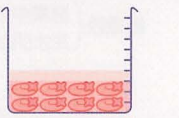
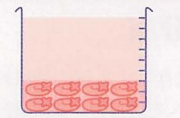

原因 (Cause)	所見 (Findings)
● 消化管潰瘍 ● 子宮筋腫 ● 過多月経 ● 痔核 など	● 鉄欠乏性貧血 (22頁) と同様の病態となる。

● 基礎疾患: underlying disease ● 二次性貧血: secondary anemia ● 膠原病: collagen disease ● 慢性疾患: chronic disease ● 腎性貧血: renal anemia ● 出血性貧血: bleeding anemia ● 子宮外妊娠: ectopic pregnancy ● 子宮筋腫: uterine myoma ● 痔核: hemorrhoid ● 小球性低色素性貧血: microcytic hypochromic anemia ● 正球性正色素性貧血: normocytic normochromic anemia ● 大球性正色素性貧血: macrocytic normochromic anemia

血漿量が変わると値も変わる

## みかけのヘモグロビン濃度

- ヘモグロビン濃度は貧血の指標となるが、脱水や体液過剰で血漿量が変わ化すると影響を受け、みかけの値をとるので注意する。
- 出血直後では血球・血漿が同程度失われるため、たとえ大量の出血であっても検査でヘモグロビン濃度が正常値を示すことがある。








正 常	脱 水	体液過剰	出血直後
 <p>●Hb濃度正常</p> <p>正常</p>	 <p>●みかけ上Hb濃度↑だが、Hb量は増えていない。</p> <p>Hb量→、血漿量↓ 濃度↑</p>	 <p>●みかけ上Hb濃度↓だが、Hb量は減っていない。</p> <p>Hb量→、血漿量↑ 濃度↓</p>	 <p>●みかけ上Hb濃度正常だが、Hb量は減っている。</p> <p>濃度正常 Hb量↓、血漿量↓</p>

## 貧血の鑑別に有用 赤血球指数

- 赤血球指数とは、赤血球の大きさとそこに含まれるヘモグロビン量・濃度を、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数(RBC)を用いて計算された値であり、以下の表のように求められる。
- 貧血の鑑別には、赤血球指数を用いた分類が有用である。



### 赤血球指数

	基準値	計算式	表すもの	分 類
平均赤血球容積 <b>MCV</b> Mean Corpuscular Volume	81~100fL (fL: 10 <sup>-15</sup> /L)	$\frac{\text{Ht}(\%) }{\text{RBC}(10^6/\mu\text{L})} \times 10^*$	●赤血球1個の大きさ 	≤80 小球性  81~100 正球性  101≤ 大球性 
平均赤血球 ヘモグロビン濃度 <b>MCHC</b> Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	31~35% **	$\frac{\text{Hb}(\text{g/dL}) }{\text{Ht}(\%) } \times 100$	●単位容積赤血球あたりのヘモグロビン濃度 	≤30 低色素性  31~35 正色素性 

\*計算中の“×10”は、単位を調節するためのものである。

\*\*ヘモグロビンは正常時に赤血球内で飽和状態で存在しているため、赤血球のサイズが大きくなることで含まれるヘモグロビンの量が増えることはあっても、濃度が基準値を超えることは基本的にはない。しかし例外として、遺伝性球状赤血球症(38頁)は、35%を超えることもある。

### 赤血球指数による貧血の分類

- 貧血は、MCV、MCHCを用いて以下のように3つに分類される。

	小球性低色素性貧血	正球性正色素性貧血	大球性正色素性貧血
MCV	↓ ≤80	→ 81~100	↑ 101 ≤
MCHC	↓ ≤30	→ 31~35	→ 31~35
鑑別疾患	●鉄欠乏性貧血(22頁) ●鉄芽球性貧血(26頁) ●サラセミア(45頁) ●慢性疾患による貧血(ACD)	●溶血性貧血(36頁) ●出血性貧血 ●腎性貧血 ●再生不良性貧血(32頁) ●骨髄異形成症候群(MDS)(98頁)	●巨赤芽球性貧血(28頁)

- 赤血球指数には上記の他に、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)もあるが、分類の指標としてはあまり用いられない。

	基準値	計算式	表すもの
平均赤血球 ヘモグロビン量 <b>MCH</b>	28~32pg (pg: 10 <sup>-12</sup> g)	$\frac{\text{Hb}(\text{g/dL}) }{\text{RBC}(10^6/\mu\text{L})} \times 10$	●赤血球1個あたりのヘモグロビン量 

●慢性疾患に伴う貧血(ACD): anemia of chronic disease ●全身性エリテマトーデス(SLE): systemic lupus erythematosus  
 ●平均赤血球容積(MCV): mean corpuscular volume ●平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC): mean corpuscular hemoglobin concentration  
 ●平均赤血球ヘモグロビン量(MCH): mean corpuscular hemoglobin



## 鉄代謝

監修  
松田 晃

## Words &amp; terms

**組織鉄** (18頁)  
ミオグロビンや酵素がもつ鉄のこと。

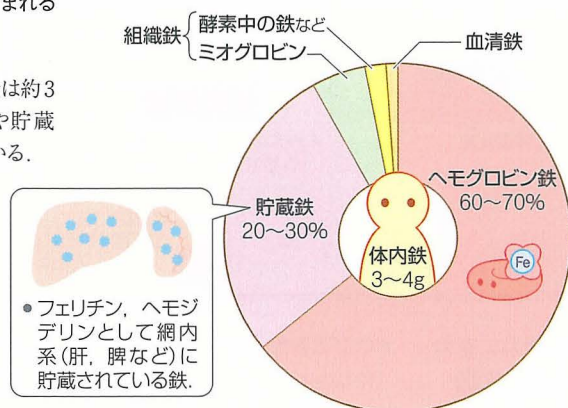
**ミオグロビン** (18頁)  
筋組織に含まれ、酸素を受け取り貯蔵する機能をもつ蛋白質。単量体として存在する。

**ヘモジデリン** (19頁)  
フェリチンが一部変性してできた不溶性蛋白質。

**無トランスフェリン血症** (20頁)  
トランスフェリンが低下・欠損する疾患。先天性のものは常染色体劣性遺伝と考えられている。後天性のものはネフローゼ症候群などでみられる。

## ヘモグロビン・網内系に多く含まれる鉄の体内分布

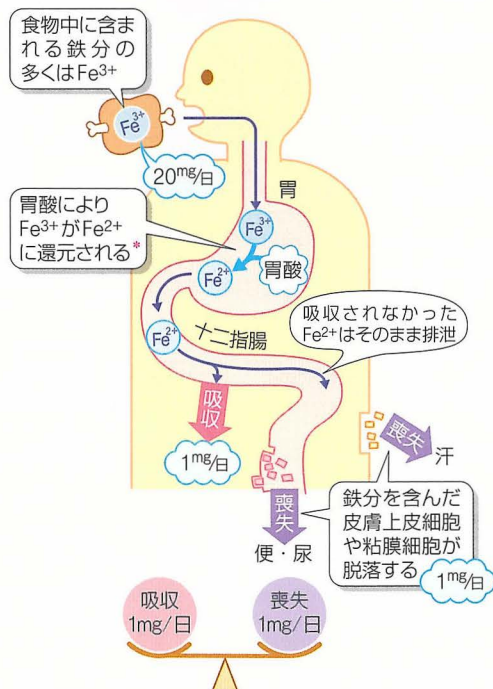
- 健康人の体内に存在する鉄の量は約3～4gであり、ヘモグロビン鉄や貯蔵鉄として、図のように分布している。



## 吸収量＝喪失量

## 鉄の吸収と喪失

- 鉄は1日の食事に平均20mg含まれており、そのうち約1mgが十二指腸(一部は空腸上部)より体内に吸収される。
- これにより、消化管や皮膚の上皮細胞の脱落による鉄の喪失(約1mg/日)を補っている。



\* 胃酸の他に、食物中のビタミンCや腸管上皮内の還元酵素によっても、 $\text{Fe}^{3+}$ は $\text{Fe}^{2+}$ に還元される。

## 大量の鉄喪失につながる

## 出血と鉄

- 鉄はヘモグロビン1g中に3.4mg、血液1mL中に0.5mg含まれるため、出血は鉄が失われる原因となる。
- その中でも重要なのは、月経と消化管出血である。ともに鉄喪失量が吸収量を上回っている。



## 月経

- 個人差が大きいですが平均して60mL/月の出血があり、鉄30mg/月を喪失する。



## 消化管出血

- 100mLの出血があると、鉄50mgを喪失する。

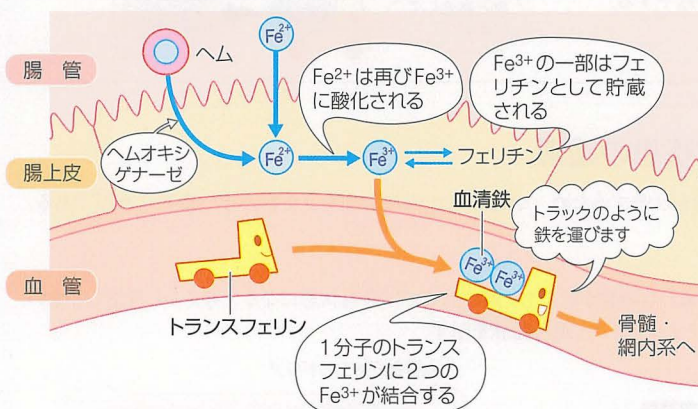


● 鉄代謝: iron metabolism ● フェリチン: ferritin ● ヘモジデリン: hemosiderin ● 網内系: reticuloendothelial system ● 貯蔵鉄: storage iron ● 血清鉄: serum iron ● 十二指腸: duodenum ● 上皮細胞: epithelial cells ● 胃酸: gastric acid ● 月経: menstruation ● 消化管出血: gastrointestinal hemorrhage (bleeding) ● トランスフェリン: transferrin ● 輸送蛋白: transport protein ● 水溶性蛋白質: water soluble protein

## 鉄の運び屋

## トランスフェリン

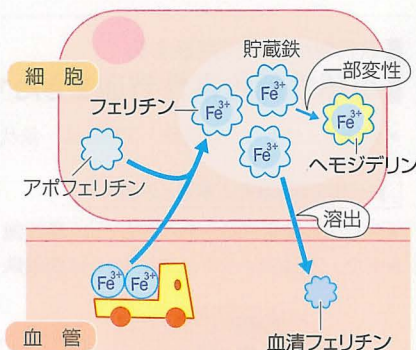
- トランスフェリンとは、血液中での鉄の輸送蛋白である。
- 鉄は単体では反応性に富み、有害である。そのため血液中ではトランスフェリンと結合し安定することで、毒性を抑えている。
- 腸管からの鉄吸収は、2価の鉄イオンとして吸収される機序と、ヘモグロビンやミオグロビンに由来するヘムのまま吸収される機序の2通りがある。
- トランスフェリンと結合した鉄を**血清鉄**とよぶ。



## 貯蔵鉄の実体

## フェリチン

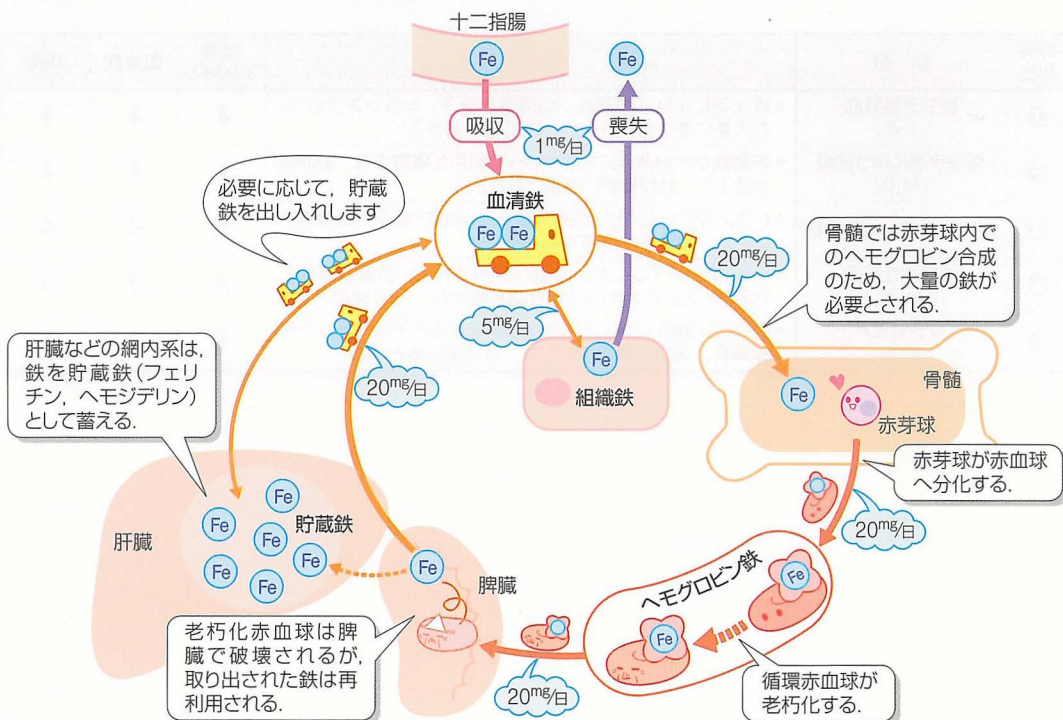
- フェリチンとは、アポフェリチンという蛋白質と $\text{Fe}^{3+}$ からなる水溶性蛋白質である。
- フェリチンは一定の割合で血中に溶けだし、**血清フェリチン**として測定される。
- 血清フェリチンは鉄をほとんど含まないが、体内の貯蔵鉄量を敏感に反映するので、鉄欠乏の検査マーカーとして用いられる。



## 鉄は無駄なく利用される

## 鉄の体内動態

- 鉄の体内動態は、図のように半閉鎖系を保持しており、ヘモグロビン合成に利用される20mg/日の鉄は、その大部分が寿命により破壊された赤血球に由来する。

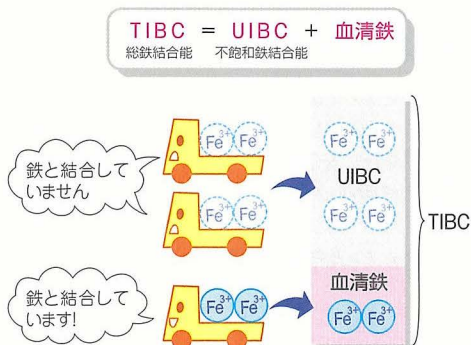




## 結合できる鉄の量

### 総鉄結合能 (TIBC)

- 総鉄結合能 (total iron binding capacity : TIBC) とは、全てのトランスフェリンに結合しうる鉄の量を意味する。
- 不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity : UIBC) とは、TIBCと血清鉄の差、すなわち、トランスフェリンがあとどれだけの鉄と結合できるかを表す。
- 通常、血清鉄はTIBCの約1/3である。血清鉄/TIBCを鉄飽和率といい、鉄欠乏性貧血(22頁)などで低下する。



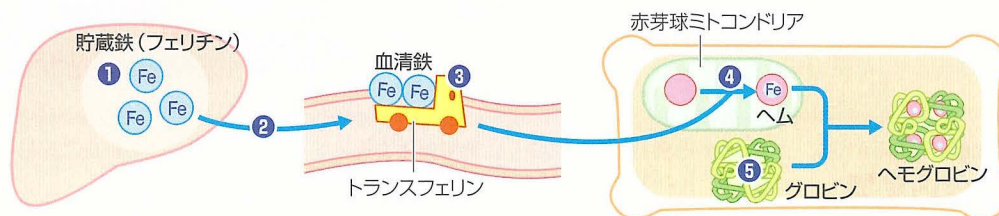
## 鉄代謝から疾患を判断する

### 小球性低色素性貧血をきたす疾患の鑑別

- 血清フェリチン、血清鉄、TIBCは、鉄代謝を反映するため、小球性低色素性貧血をきたす疾患の鑑別に有用である。

#### 鉄代謝の障害部位と疾患との関係

- 鉄代謝の障害部位やその下流では、鉄代謝に関わる物質が低下し、逆に上流では過剰状態になると考えると理解しやすい。
- また、TIBC (トランスフェリン) は貯蔵鉄 (フェリチン) と逆の動態を示す。



障害部位	疾患	病態	血清フェリチン	血清鉄	TIBC
①	鉄欠乏性貧血 (22頁)	● 鉄欠乏により、貯蔵鉄、血清鉄が低下、トランスフェリンが大量に産生されるため、TIBCは上昇する。	↓	↓	↑
②	慢性疾患に伴う貧血 (ACD)	● 貯蔵鉄が十分あるにもかかわらず利用が障害され、血清鉄が低下し、鉄が骨髄に運搬されない。	↑	↓	↓
③	無トランスフェリン血症	● トランスフェリン合成障害により、TIBCが低下、血清鉄も低下し、貯蔵鉄は増加する。	↑	↓	↓
④	鉄芽球性貧血 (26頁)	● ヘム合成レベルにおいて鉄が利用できず、鉄過剰状態となる。トランスフェリンの産生は抑制され、TIBCは低下する。	↑	↑	↓
⑤	サラセミア (45頁)	● グロビン鎖の1つ以上の合成障害によるヘモグロビンの代謝障害。溶血性貧血をきたす。鉄過剰状態となる。	↑	↑	↓

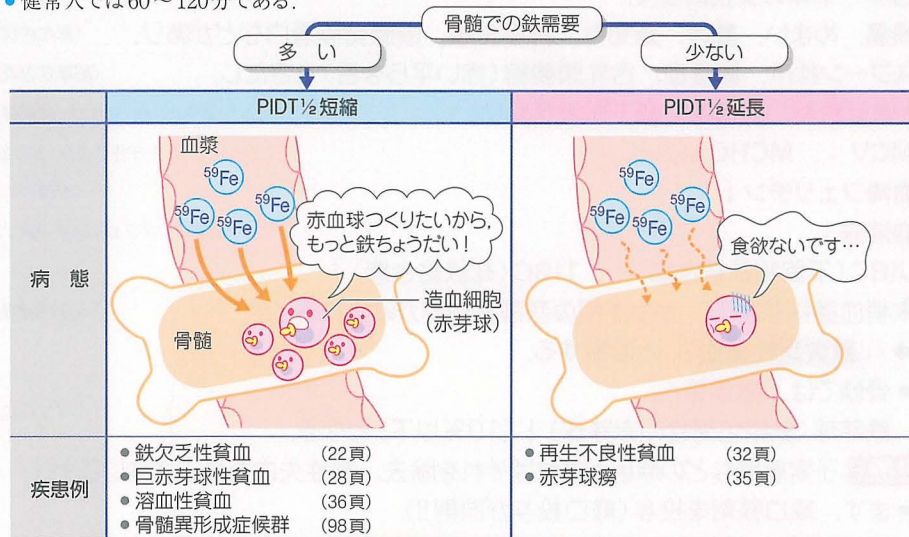
鉄の動きから造血能を推定する

**鉄動態 (フェロカイネティクス)**

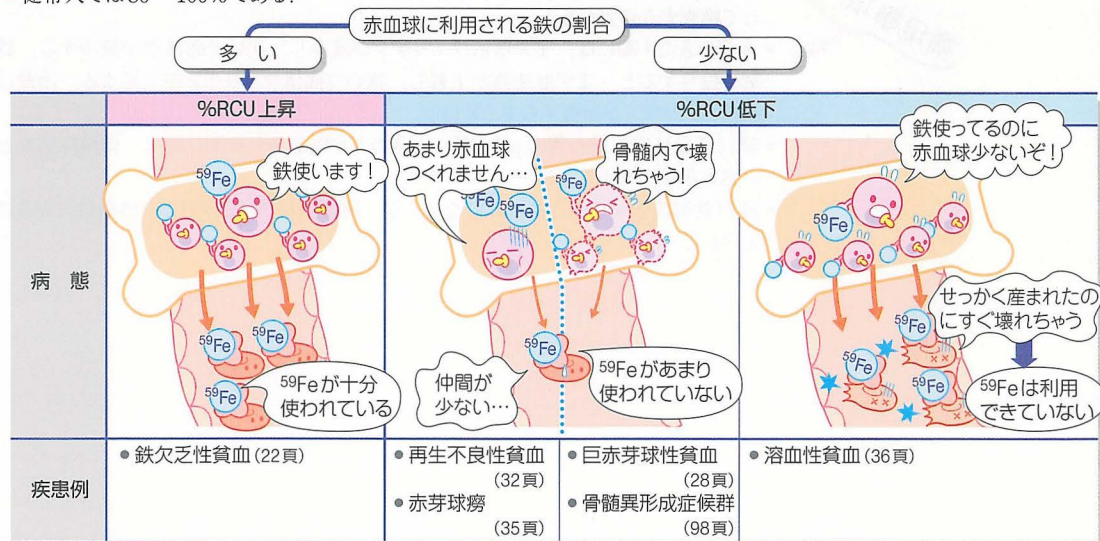
- 鉄動態 (フェロカイネティクス) とは、放射性標識鉄 ( $^{59}\text{Fe}$ ) を静注し、血中の放射性活性の変動から、体全体の造血能を調べる方法である。
- 放射性同位体を使用するため、現在臨床ではあまり行われていない。

**血漿鉄消失時間 (PIDT)**

- 静注した  $^{59}\text{Fe}$  が血漿から消失していくまでの時間。通常は半分になるまでの所要時間を計り、PIDT  $\frac{1}{2}$  と表記される。
- 血漿から骨髄への鉄移動速度、すなわち骨髄での鉄需要の大きさを表す。
- 健常人では 60 ~ 120 分である。

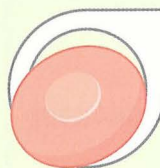
**赤血球鉄利用率 (%RCU)**

- 静注した  $^{59}\text{Fe}$  の何%が赤血球に取りこまれたかを表す。
- 健常人では 80 ~ 100% である。



●総鉄結合能 (TIBC) : total iron binding capacity    ●不飽和鉄結合能 (UIBC) : unsaturated iron binding capacity    ●慢性疾患に伴う貧血 (ACD) : anemia of chronic disease    ●血漿鉄消失時間 (PIDT) : plasma iron disappearance time    ●赤血球鉄利用率 (%RCU) : red cell iron utilization





D50

# 鉄欠乏性貧血

監修  
松田 晃

## intro.

鉄の欠乏によって、赤芽球のヘモグロビン合成が低下して起こる貧血であり、一般に若年～中年女性に多い。貧血の中では最も頻度が高く、わが国では貧血の約2/3を占め、临床上重要である。原因は、男女共通のものでは、慢性消化管出血、痔出血などが多く、女性特有のものでは、子宮筋腫などによる性器出血、出産による失血、過多月経などが多い。

## Words & terms

### 吸収不良症候群

(23頁)

腸管粘膜から吸収される栄養素の吸収量が減少した場合をいう。消化管の切除や腫瘍、炎症性疾患などが原因となる。

## MINIMUM ESSENCE

IDA : iron deficiency anemia

- ① 若年～中年の女性に多く、
  - ② 頭痛、めまい、動悸、**息切れ**、**易疲労感**、眼瞼結膜蒼白などがあり、〈貧血症状〉
  - ③ **スプーン状爪**、**異食症**、舌乳頭萎縮(赤い平らな舌)をきたし、〈組織鉄欠乏〉
  - ④ ときに**舌炎**、**口角炎**、**嚥下障害**を伴い、〈Plummer-Vinson症候群〉
  - ⑤ **MCV ↓**、**MCHC ↓**、〈小球性低色素性貧血〉
  - ⑥ **血清フェリチン ↓**、〈貯蔵鉄 ↓〉  
**血清鉄 ↓**、〈トランスフェリン結合鉄 ↓〉  
**UIBC (不飽和鉄結合能) ↑**、**TIBC (総鉄結合能) ↑**、
  - ⑦ 末梢血塗抹標本で、**大小不同の菲薄赤血球**がみられるとき、〈ヘム合成障害〉  
→ **鉄欠乏性貧血** と診断する。  
    - 骨髓では、**赤芽球 ↑**、} 〈代償性造血〉  
鉄芽球(鉄染色陽性の赤芽球) ↓ (10%以下) となる。
- 治療** 子宮筋腫などの原因があればそれを除去。慢性失血を見逃さないこと！  
 ● まず、**経口鉄剤を投与**(経口投与が原則!!)  
 Hbの回復と同時に、血清フェリチンの回復も確認する。  
 ※吐き気や心窩部痛などの胃腸症状の副作用がある場合は、鉄剤の静注を行う。

## 補足事項

- 中高年男性や閉経後女性の鉄欠乏性貧血では、悪性腫瘍による消化管出血を意識して精査する必要がある。
- 本症をきたす際には、まず血清フェリチンが減少し、次いで血清鉄が減少する。鉄剤を投与すると、まず血清鉄が上昇し、次いで血清フェリチンが上昇する。治療は血清フェリチンが回復するまで続ける。
- 経口鉄剤は空腹時や胃のpHが低いときの方が吸収されやすい反面、胃腸障害などの副作用も出やすくなる。
- 経口鉄剤内服中は便が黒っぽくなったり、便潜血検査(化学法)で偽陽性になることがある。

様々な原因で鉄が不足する原因  
鉄欠乏性貧血をきたす原因は、鉄の「吸収低下」、「需要増大」、「喪失亢進」に大別される。  
最も多いのは、慢性出血による排泄過多である。

原因	吸収低下	需要増大	喪失亢進
主な例	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除</li> <li>無胃酸症</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>胃酸がないので、<math>\text{Fe}^{3+}</math>が<math>\text{Fe}^{2+}</math>に還元されず、吸収できない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠・授乳</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>胎児や乳児への鉄供給のため、需要が増す。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>月経</li> <li>婦人科疾患（子宮筋腫、子宮内膜症など）</li> <li>慢性消化管出血（がん、消化管潰瘍、痔核など）</li> </ul> 
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ダイエット・偏食</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>鉄の摂取量が少ない。</li> <li>吸収不良症候群 など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>成長期</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>骨格筋の発達に伴い、鉄需要が増す。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性の出血により、血液とともに鉄を失う。</li> </ul>

組織への鉄の供給不足  
特徴的な症状  
本症では貧血に共通した症状（15頁）の他に、鉄欠乏による症状が特徴的に現れる。  
鉄は細胞増殖に欠かせない因子であるため、まず細胞増殖能の高い皮膚や粘膜、爪に症状が現れる。  
小球性低色素性貧血に舌炎、口角炎、嚥下障害が合併するものをPlummer-Vinson症候群という。

#### 貧血に共通した症状



- 頭痛、めまい
- 眼瞼結膜蒼白
- 動悸、息切れ、易疲労感 など

#### Plummer-Vinson症候群

##### 舌炎

- 舌前1/3の舌乳頭の萎縮、発赤、疼痛

##### 口角炎

##### 嚥下障害

- 食道粘膜が萎縮し、webとよばれるヒダが形成される。

症状の進行

\*粘膜は上部消化管から下行性に障害されやすい。

##### 萎縮性胃炎

- ときに胃にも病変がおよぶ。
- ただし、萎縮性胃炎により鉄欠乏に陥っている可能性もある。

#### スプーン状爪（25頁）

#### 異食症

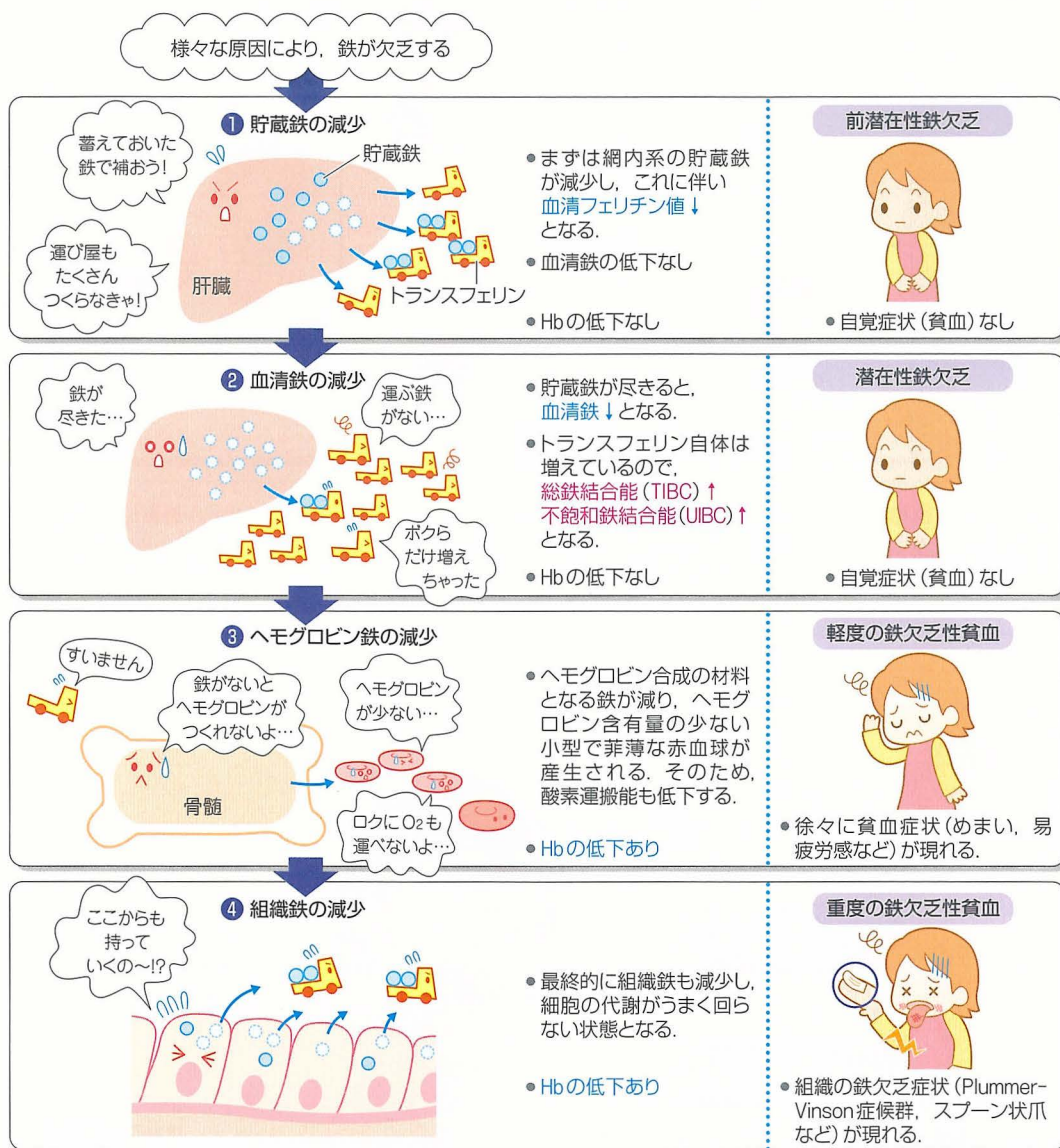
- 食物の嗜好の変化で、氷や土などを好んで食べる。



症状は徐々に進行する

## 鉄欠乏性貧血の進行

- 鉄の消費には順序があり、それによって貧血症状も徐々に出現する。



### 鉄動態(フェロカインेटクス)

- 鉄欠乏に基づき、標識鉄は速やかに血中から骨髄へと運ばれるため、血漿鉄消失時間(PIDT ½)は短縮する。そして鉄はほとんどヘモグロビン合成に利用されるので、赤血球鉄利用率(%RCU)は増加する(21頁)。



## 鉄欠乏性貧血に特徴的 スプーン状爪(匙状爪)

- 本症に特徴的で、約5%の症例にみられる。
- 鉄欠乏が回復すると、症状も改善する。

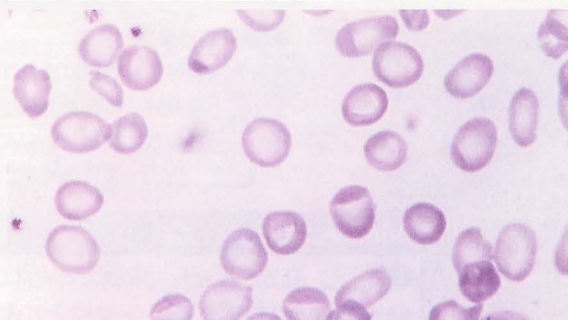


写真提供：川井 信孝

## 小球性低色素性 末梢血所見

- ヘモグロビン含有量が少ないため、小型・菲薄化 (MCV ↓, MCHC ↓) し、中心の陥凹部が拡大した赤血球がみられる。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa染色)



写真提供：脇本 直樹

## 鉄の補給が大原則 治療

- 鉄欠乏性貧血の治療は、原因の除去と鉄の補充(鉄剤投与)が原則となる。
- まずは鉄欠乏の原因を探索し、原疾患があればその治療を行う。

### 鉄剤投与

- 鉄剤の投与は、1日50～200mgの経口投与が原則である。

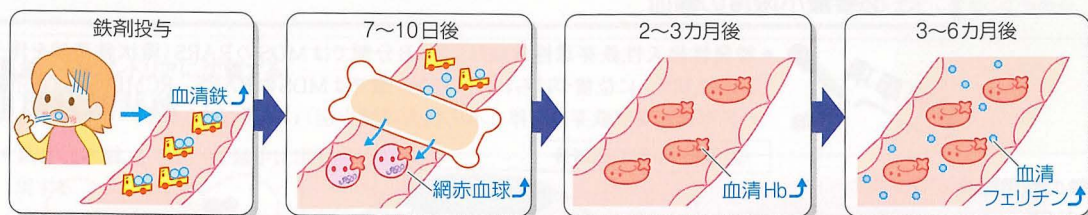
#### 経口投与

- 副作用として、胃腸障害が最も多い。副作用が強いときは空腹時を避け、食後に服用する。
- 症状が改善しても、貯蔵鉄を反映する血清フェリチン値が正常化するまで服用を続けることが重要である。

#### 経静脈的投与

- 副作用が強い場合や、胃切除・消化管病変により鉄の吸収障害がある場合、鉄の喪失が多量な場合(潰瘍性大腸炎など)に例外的に行う。
- ヘモジデロシス(27頁)や、まれにアナフィラキシーショックを伴うことがあるので、過剰投与に注意する。

### 回復機序(経口投与时)



- 制酸薬、テトラサイクリン系抗菌薬と併用すると、鉄の吸収を阻害するため、併用は避けた方がよい。逆にビタミンCは、鉄を吸収しやすい $\text{Fe}^{2+}$ に保つため、併用することがある。
- 適宜、栄養指導を行う。



### 病態の違いを理解する

## 鉄欠乏性貧血とACDの鑑別

- 「慢性疾患に伴う貧血(ACD) [20頁]」は、血清鉄減少を伴う小球性低色素性貧血を示すが、その病態は鉄欠乏性貧血と全く異なるため、鑑別が重要となる。

	鉄欠乏性貧血	ACD
本 態	鉄の枯渇状態	鉄の利用不能状態
血清鉄	↓	↓
TIBC	↑	↓
貯蔵鉄	↓	↑





D64.0  
D64.3

# 鉄芽球性貧血

監修  
松田 晃

## intro.

ヘム合成障害による鉄の利用障害が起こり、貧血を呈する。鉄が赤芽球内のミトコンドリア中に蓄積することにより、**環状鉄芽球**がみられる。小球性低色素性貧血であるが、末梢血では小球性赤血球と正球性赤血球が混在している(**二相性貧血**)。MDSによるものが最も多い。

### ■ 鉄芽球性貧血の分類

先天性：伴性劣性遺伝、ミトコンドリア DNA 異常

後天性：特発性：骨髓異形成症候群 (MDS) (98頁)

続発性：薬剤性 (イソニアジド、サイクロセリン、クロラムフェニコールなど)

慢性感染症、関節リウマチ、がん、鉛中毒、アルコール中毒など

## Words & terms

**ピリドキシン** (26頁)  
Vit.B<sub>6</sub>化合物の1つ。  
肝臓で代謝され、活性型ビタミンB<sub>6</sub>であるリン酸ピリドキサルとなり、アミノ酸や糖代謝の補酵素として関与する。

## MINIMUM ESSENCE

SA ; sideroblastic anemia

①動悸、立ちくらみ、頻脈がみられ、

〈慢性貧血症状〉

②末梢血塗抹標本で、**正球性と小球性赤血球の混在**があり、

〈二相性貧血〉

③**血清フェリチン↑、血清鉄↑、UIBC↓、TIBC↓、**

〈鉄の利用障害〉

④骨髓で、**環状鉄芽球 (ringed sideroblast)** が

全赤芽球の15%以上にみられるとき、

→ **鉄芽球性貧血** と診断する。

- 血漿鉄消失時間 (**PIDT 1/2**) は**短縮**、  
赤血球鉄利用率 (**%RCU**) は**低下**する。

〈無効造血パターン〉

**治療** 続発性の場合、まず薬物や毒物などの原因からの回避を行う。

1. Vit.B<sub>6</sub>(ピリドキシン)の大量投与

2. 過剰鉄に対して、

鉄キレート剤(デフェロキサミン〔注射薬〕、デフェラシロクス〔経口薬〕)

3. 必要最小限度の輸血

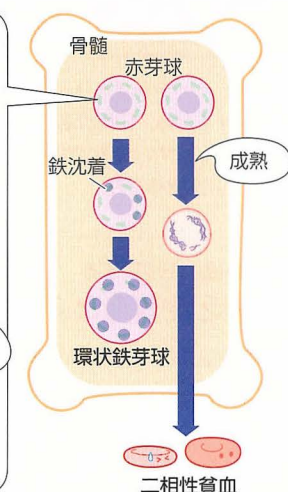
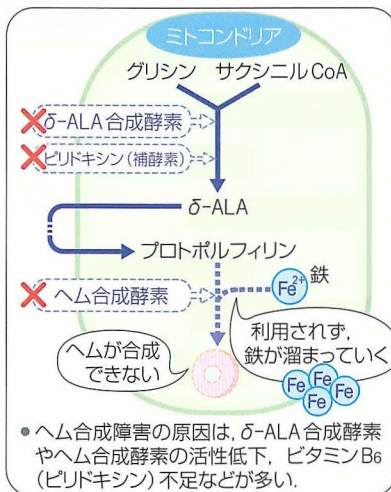


## 補足事項

- 特発性後天性鉄芽球性貧血は、FAB分類ではMDSのRARS(環状鉄芽球を伴う不応性貧血)に位置づけられ、WHO分類ではMDSのRARS、RCMD-RS(多系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症)に位置づけられる。

## 鉄の利用障害 病態

- 鉄芽球性貧血では、ヘムの合成障害により鉄の利用障害と貧血が生じる。
- ヘムの合成は赤芽球のミトコンドリア内で行われるが、本症では合成経路のいずれかが障害される。
- ヘムの合成に利用されなかった鉄は、赤芽球核周囲のミトコンドリアに沈着し、**環状鉄芽球**となる。
- また、末梢血には小球性・正球性の赤血球が出現する(**二相性貧血**)。

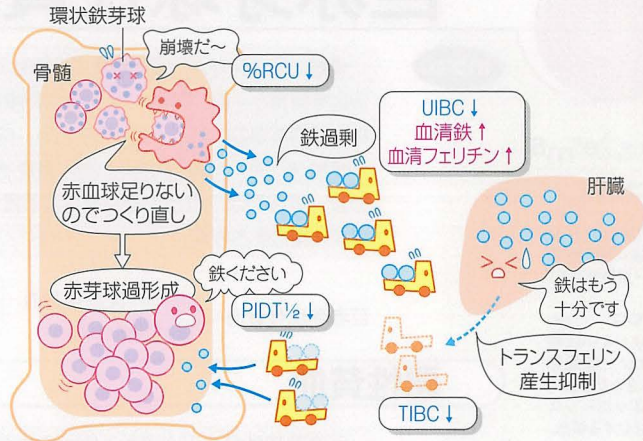


●鉄芽球性貧血：sideroblastic anemia ●小球性低色素性貧血：microcytic hypochromic anemia ●関節リウマチ：rheumatoid arthritis ●動悸：palpitation ●立ちくらみ：faintness ●頻脈：tachycardia ●ピリドキシン：pyridoxine ●デフェロキサミン：deferoxamine ●デフェラシロクス：deferasirox ●輸血：blood transfusion ●無効造血：ineffective erythropoiesis ●色素沈着：pigmentation ●肝硬変：cirrhosis ●糖尿病：diabetes mellitus

## 無効造血パターン

### 鉄代謝

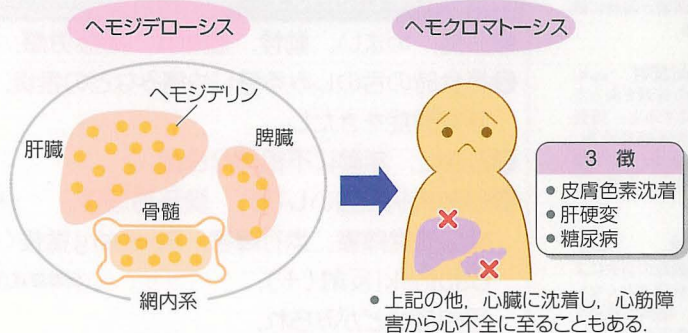
- 環状鉄芽球は骨髓内で崩壊し、マクロファージに次々と貪食されるため%RCUは低下する。
- 肝臓はトランスフェリンの産生を抑制するため、TIBCは低下する。
- 骨髓では、末梢血中の赤血球不足により赤芽球過形成となるため鉄需要は増加しており、PITD ½は短縮する(21頁)。



## 長期に経過した場合

### ヘモクロマトーシス

- 長期の経過や頻回の輸血により、有効利用されず貯蔵されたフェリチンが変性してヘモジデリンとなり、肝臓や脾臓などの網内系に蓄積する。これをヘモジデローシスという。
- やがてヘモジデリンは網内系のみでなく組織にも蓄積して様々な症状をきたす。これをヘモクロマトーシスという。

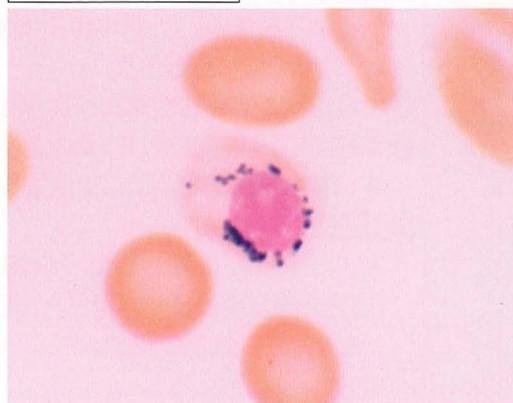


## 鉄がミトコンドリアに沈着する

### 環状鉄芽球

- 鉄芽球性貧血では、骨髓中に環状鉄芽球が出現する。
- 鉄染色で青く染まる鉄顆粒を少数もつ赤芽球を鉄芽球といい、正常の骨髓中でもみられる。
- 一方、環状鉄芽球とは、ヘム合成障害のためミトコンドリア内に鉄が沈着したものである。ミトコンドリアは赤芽球核を取り囲むように並んでいるので、鉄染色では環状に青く染まる。

骨髓塗抹標本(鉄染色)



● 核の周囲を取り囲むようにミトコンドリア内に蓄積した鉄がみられる。



# 巨赤芽球性貧血

監修  
松田 晃

## intro.

骨髓に**巨赤芽球**が出現する貧血の総称であり、**DNA合成障害**に基づく核の成熟障害、**無効造血**を特徴とする。RNA・蛋白合成の障害は軽いため細胞のサイズは大きくなり、これにより核と細胞質間の成熟不一致がみられる。成因は、①Vit.B<sub>12</sub>欠乏と②葉酸欠乏に大別される。

葉酸欠乏症では貧血症状＋消化器症状がみられ、Vit.B<sub>12</sub>欠乏症ではさらに神経症状が加わる。原因では、**自己免疫**が関与する胃粘膜萎縮による貧血（**悪性貧血**）と胃全摘によるものが大部分を占める。

巨赤芽球性貧血 { Vit.B<sub>12</sub>欠乏性貧血 { 自己免疫が関与する胃粘膜萎縮による貧血（**悪性貧血**）  
葉酸欠乏性貧血 { 胃全摘による貧血

## 悪性貧血

巨赤芽球性貧血の中でも、自己免疫が関与する胃粘膜の萎縮による内因子分泌不全が原因のものを特に、悪性貧血とよぶ。**貧血症状**、**消化器症状**、**神経症状**がみられ、放置すれば2～3年で死亡するが、現在はVit.B<sub>12</sub>の補充療法が確立されている。

### MINIMUM ESSENCE

PA ; pernicious anemia

- ①頭痛、めまい、動悸、**息切れ**、**易疲労感**、眼瞼結膜蒼白などがあり、〈貧血症状〉
- ②摂食時の舌のしみる感じや痛みなどの**舌炎**、**舌乳頭萎縮**、〈Hunter舌炎〉〈消化器症状〉
- ③ときに、**年齢に不相応な白髪**、〈皮膚・粘膜症状〉
- ④四肢末梢の強い**しびれ**、**腱反射減弱**、〈末梢神経障害〉  
**深部知覚障害**、歩行障害、Romberg徴候(+)、〈後索障害〉  
 Babinski反射(+)、〈側索障害(錐体路障害)〉  
 認知症などがみられ、〈亜急性連合性脊髄変性症〉  
〈神経症状〉
- ⑤末梢血にて、**MCV ↑** (120以上のことが多い)、〈大球性正色性貧血〉  
 WBC ↓、血小板数 ↓、  
**大型赤血球**、**過分葉好中球**、  
 網赤血球 ↓、LDH ↑、間接ビリルビン ↑、ハプトグロビン ↓、〈無効造血〉  
**抗壁細胞抗体(+)、抗内因子抗体(+)**で、〈自己免疫の関与〉  
**血清Vit.B<sub>12</sub> ↓**がみられ、
- ⑥内視鏡検査で**萎縮性胃炎**がみられ、
- ⑦**骨髓にて、巨赤芽球(+)**のとき、〈DNA合成障害〉  
 ➔ **悪性貧血(PA)**と診断する。

### 治療

- Vit.B<sub>12</sub>欠乏に対しては、**Vit.B<sub>12</sub>製剤の筋注**(Vit. B<sub>12</sub>吸収障害のため)。(造血亢進に伴い鉄が利用され、鉄欠乏が起きる場合は、鉄剤の投与も行う)
- ※ **Vit.B<sub>12</sub>欠乏に葉酸は禁忌**(：神経症状の悪化をきたすため)。

### 補足事項

- 悪性貧血は無効造血をきたすため、PIDT ½の短縮、%RCUの低下がみられる。
- 悪性貧血では、胃癌、橋本病、Addison病などの合併がときにみられる。
- 悪性貧血において、Vit.B<sub>12</sub>製剤は基本的に筋注するが、1,000～1,500 μg/日の連日経口投与が有効との報告がある。

## Words & terms

### トランスコバミン

(29頁)

血中でVit.B<sub>12</sub>と結合し、輸送に働く糖蛋白質。I～Ⅲ型がある。

### アポトーシス

(29頁)

生体をよりよい状態に保つために、能動的に引き起こされる細胞死のこと。ネクローシス(壊死)と対立する概念。

### 亜急性連合性脊髄変性症

(29頁)

Vit.B<sub>12</sub>欠乏により、末梢・中枢神経に変性をきたすもので、脊髄後索と側索が同時に障害される。

### Babinski反射

(29頁)

足底の外側を尖ったものでくすると、母趾が背屈する病的反射。上位運動ニューロン障害があることを示している。

### 無胃酸症

(29頁)

胃壁細胞の消失により胃酸分泌がなくなった状態。萎縮性胃炎や悪性貧血でみられる。

### Romberg徴候

(29頁)

開眼では起立保持できるが、閉眼ではこれが著しく障害される現象。脊髄後索などが障害されると陽性になる。

### blind loop症候群

(30頁)

盲管症候群ともいう。腸内容の管腔内異常停滞による腸内細菌の異常増殖によって起こる。一種の吸収不良症候群(vol.1: 67頁)。

### Howell-Jolly小体

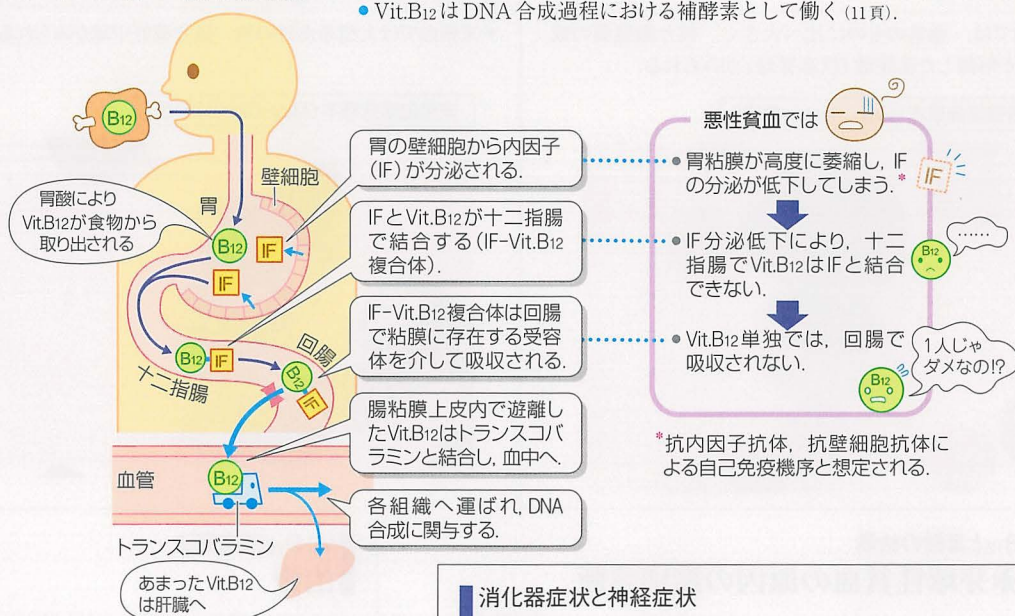
血球の普通染色で、赤血球内に核と同じ色調に染まる直径1～2 μmの円形体。核の遺残物である。正常末梢血には認められないが、巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、サラセミアなどで出現する。

● 巨赤芽球性貧血: megaloblastic anemia ● 葉酸: folic acid ● 白髪: poliosis ● しびれ: numbness ● 腱反射: tendon reflex ● 深部知覚: deep sense ● 歩行障害: gait disturbance ● 亜急性連合性脊髄変性症: subacute combined degeneration of spinal cord ● 認知症: dementia ● 抗壁細胞抗体: anti-parietal cell antibody ● 抗内因子抗体: anti-intrinsic factor antibody ● 萎縮性胃炎: atrophic gastritis ● 壁細胞: parietal cell



## 内因子が必要

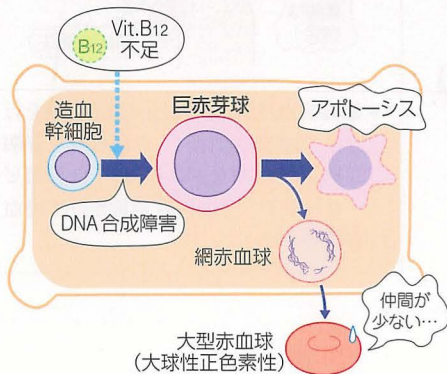
### ビタミンB<sub>12</sub>の吸収過程



## 巨赤芽球が生成される

### 病態

- Vit.B<sub>12</sub>が欠乏すると、DNA合成障害が起こる。その結果、核の成熟が障害されるのに対し、細胞質は正常に発達していくため、骨髓にて巨大な赤芽球(巨赤芽球)が生成される。
- 巨赤芽球はアポトーシスを起こし、末梢血中には一部しか現れない(無効造血)。

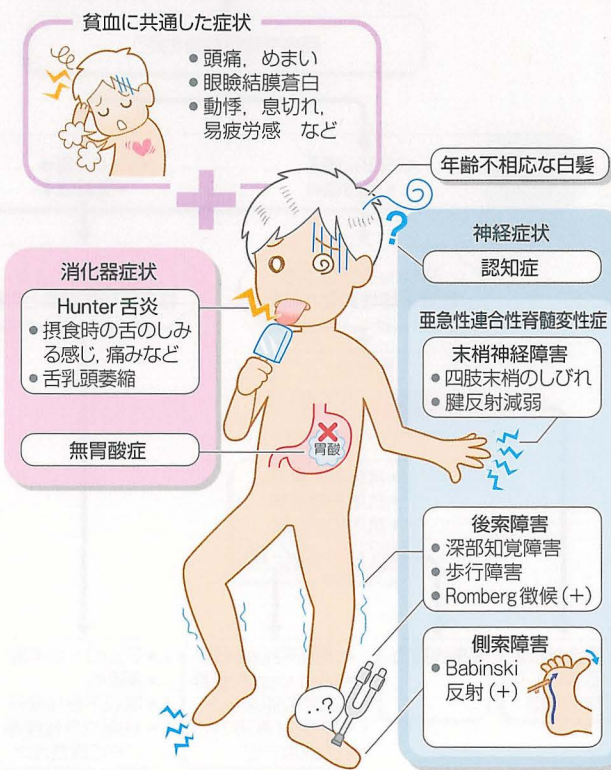


- このような変化は赤芽球系以外の細胞でも起こるため、全ての血中細胞成分が減少する汎血球減少となる。
- 末梢血中では大型赤血球の他に、過分葉好中球がみられる。

## 消化器症状と神経症状

### 症状

- 悪性貧血は、貧血の一般症状以外に特徴的な症状として、消化器症状と神経症状(亜急性性連合性脊髄変性症)を呈する。

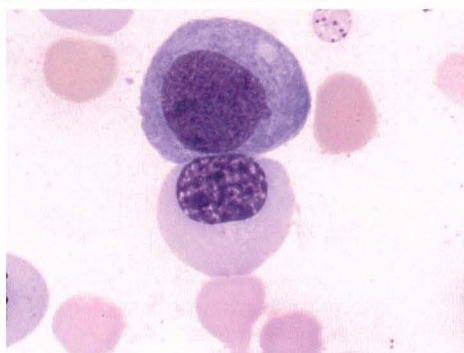




## 大型の赤芽球 巨赤芽球

- 骨髄では、通常のものに比べ大きく、核と細胞質の成熟度が解離した赤芽球（巨赤芽球）がみられる。

骨髄塗抹標本（May-Giemsa染色）



## 核が5つ以上にも分葉する 過分葉好中球

- 末梢血では大型赤血球の他、過分葉好中球がみられる。

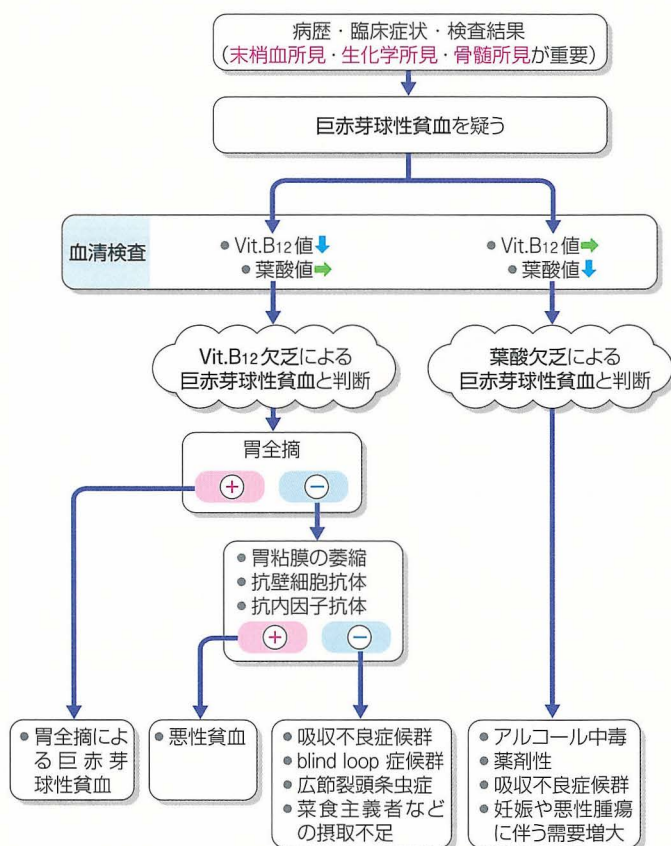
末梢血塗抹標本（May-Giemsa染色）



## Vit.B<sub>12</sub>と葉酸の枯渇

### 巨赤芽球性貧血の原因の鑑別診断

- 巨赤芽球性貧血と診断後、その原因検索を行う。



## Vit.B<sub>12</sub>補充療法

### 治療

- 悪性貧血には、ビタミンB<sub>12</sub>（Vit.B<sub>12</sub>）を筋注により投与する。
- Vit.B<sub>12</sub>欠乏に対して葉酸を投与すると、Vit.B<sub>12</sub>の需要が増大し神経症状の悪化をきたすため、注意が必要である。

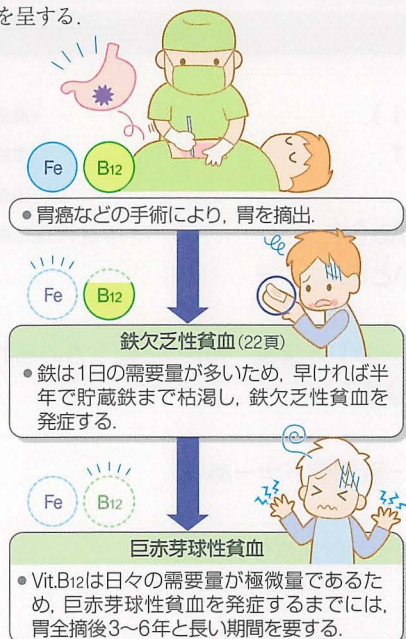


- 悪性貧血患者にVit.B<sub>12</sub>による治療を行うと、治療開始後4～5日目から著明な網赤血球増加がみられ、7日目頃ピークとなる。その後数週間かけて貧血が改善する。

## 鉄とVit.B<sub>12</sub>の枯渇

### 胃全摘による貧血

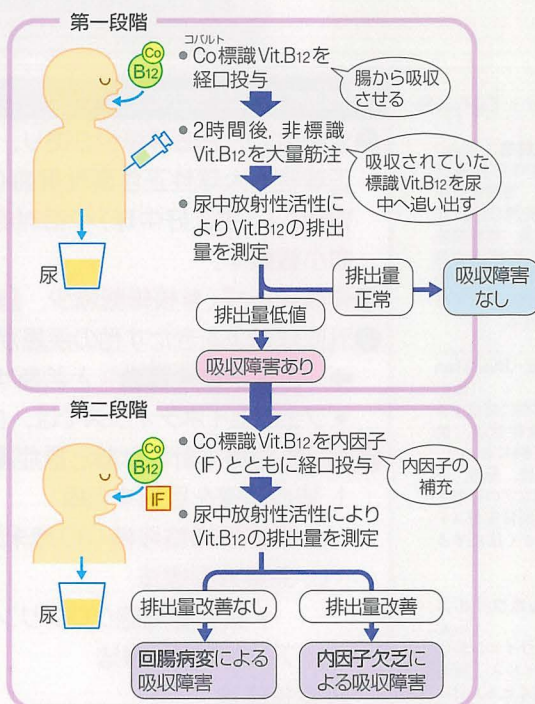
- 胃癌などの手術で胃全摘を行うと、胃酸の還元作用不足により鉄分の吸収が低下するので、半年～1年後に鉄欠乏性貧血となる。
- また、胃全摘により内因子が欠乏し、Vit.B<sub>12</sub>の吸収も低下するので、全摘後3～6年で巨赤芽球性貧血を呈する。



## Supplement

### Schilling 試験

- Schilling 試験とは、Vit.B<sub>12</sub>吸収障害の鑑別試験である。
- 本法は放射性元素を用いるため、現在臨床ではほとんど施行されない。



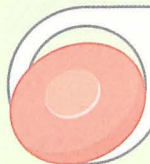
## Supplement

### 無効造血

- 無効造血とは、芽球が正常に血球に分化できないため、血管内へ放出される以前に骨髓で破壊されることをいう。アポトーシスの亢進によるものと考えられている。
- 無効造血をきたす疾患としては、鉄芽球性貧血 (26頁)、巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群 (98頁) などが挙げられる。
- 無効造血は溶血と異なり、骨髓内で幼若な血球が破壊されるので、網赤血球数が低下する。

	病 態	異なる所見	共通所見
無効造血	<p>異常赤芽球 → 成熟 → アポトーシス → 網赤血球減少</p> <p>PIDT<sub>1/2</sub>短縮</p> <p>●骨髓は正～過形成所見を示す。</p> <p>●異常赤芽球の多くは成熟途中で骨髓内で死滅する。</p> <p>●アポトーシスされなかった赤血球のみ血中へ。</p>	●網赤血球 ↓	<p>●LDH ↑</p> <p>●間接ビリルビン ↑</p> <p>●尿・便中ウロビリノゲン ↑</p> <p>●ハプトグロビン ↓</p>
溶 血	<p>正常赤芽球 → 成熟 → 網赤血球増加</p> <p>PIDT<sub>1/2</sub>短縮</p> <p>●骨髓は過形成所見を示す。</p> <p>●赤芽球は正常に成熟する。</p> <p>●成熟赤血球が血中や脾臓で破壊される。</p>	●網赤血球 ↑	<p>●PIDT<sub>1/2</sub> ↓</p> <p>●%RCU ↓</p>





D61.0  
D61.3

# 再生不良性貧血

監修  
松田 晃

## intro.

骨髓における造血幹細胞レベルの障害により起こる**汎血球減少症**であり、**骨髓の低形成**と末梢血中の赤血球、白血球、血小板の3系統における血球減少を呈する。

放置すれば予後不良であるが、治療により大幅な予後の改善が期待できる。主な死因は出血や感染である。

## Words & terms

**ファンconi Fanconi 貧血** (32頁)  
常染色体劣性遺伝性疾患で、骨髓低形成と奇形(皮膚の色素沈着、低身長、性腺機能不全、悪性腫瘍の発症)を特徴とする。幼児・学童期に再生不良性貧血になる。

**ダイヤモンド Diamond - Blackfan 貧血** (35頁)  
乳幼児期に発症する先天性赤芽球癆。約1/3の症例において、頭部、上肢、母指、泌尿生殖器などの奇形を認める。副腎皮質ステロイドによく反応する例が多い。

**ヒトパルボウイルス B19** (35頁)  
パルボウイルス科に属するウイルス。種特異性が強くヒトだけに感染し、赤芽球系前駆細胞内で増殖する。飛沫経気道感染し16～18日の潜伏期の後、伝染性紅斑(リンゴ病)を発症。成人に多い関節炎は免疫複合体による。慢性溶血性疾患における骨髓無形成発作、急性赤芽球癆、妊婦の罹患による非免疫性胎児水腫などにも関与する。

**胸腺腫** (35頁)  
胸腺の上皮細胞が腫瘍化したもの。全縦隔腫瘍の15～30%を占め、50歳代に好発する。胸腺腫には重症筋無力症や赤芽球癆などの自己免疫疾患がしばしば合併することが知られている。また、組織学的には良性であるが、播種や浸潤を起こし臨床的に悪性像を呈する場合がある。

## MINIMUM ESSENCE

AA : aplastic anemia

### ①末梢血での**汎血球減少**があり、

正球性～大球性正色素性貧血(**網赤血球↓**),

〈貧血症状〉

**WBC↓**(主に好中球)⇒**相対的リンパ球↑**,

〈易感染性〉

**血小板数↓**,

〈出血傾向〉

### ②**骨髓低形成(有核細胞減少, 脂肪髓化)**がみられ、

〈骨髓での造血能低下〉

### ③汎血球減少をきたす他の疾患がみられないとき、

➔ **再生不良性貧血** と診断する。

●フェロカインेटイクスでは、血清鉄↑、PITD ½延長、%RCU低下がみられる。

**治療** 治療方針は年齢と重症度により異なる。

#### 1. 造血回復を目指す治療

a. **造血幹細胞移植**(40歳未満, HLA一致同胞ドナーあり)

b. **免疫抑制療法**

●抗胸腺細胞グロブリン(ATG)+シクロスポリン(CsA)

c. アンドロゲン療法

#### 2. 支持療法

a. **貧血に対し**, 患者の症状に合わせて、赤血球輸血。

b. **明らかな出血傾向に対し**, 血小板輸血。

c. **好中球減少に対し**, G-CSF投与。



## 補足事項

●再生不良性貧血の中には、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に伴う症例があり、再生不良性貧血-PNH症候群(AA-PNH症候群)とよばれる。

## 特発性がほとんど 分類

●再生不良性貧血は、先天性と後天性に分類される。

先天性	<ul style="list-style-type: none"> <li>●<b>Fanconi 貧血</b></li> <li>●その他</li> </ul>
後天性	<ul style="list-style-type: none"> <li>●<b>特発性</b>(全体の約80%)</li> <li>●二次性 <ul style="list-style-type: none"> <li>●薬剤(抗がん剤, クロラムフェニコール)</li> <li>●化学物質(ベンゼンなど)</li> <li>●放射線</li> <li>●妊娠</li> </ul> </li> <li>●特殊型 <ul style="list-style-type: none"> <li>●肝炎後再生不良性貧血*</li> <li>●再生不良性貧血-PNH症候群</li> </ul> </li> </ul>

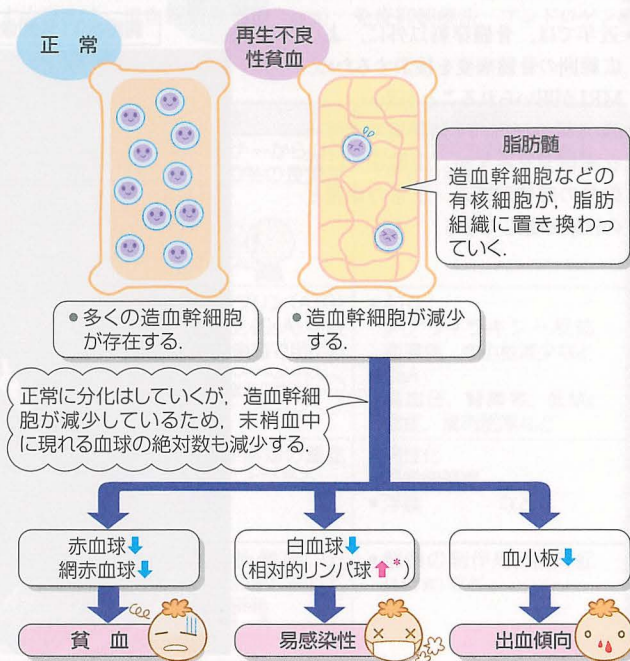
\*既知の肝炎ウイルス以外によることが多く、肝炎発症後1～3カ月で発症する。比較的男性に多く、重症化しやすい。

●再生不良性貧血: aplastic anemia ●造血幹細胞: hematopoietic stem cell ●汎血球減少: pancytopenia ●易感染性: susceptibility to infection ●出血傾向: bleeding tendency ●骨髓低形成: bone marrow hypoplasia ●脂肪髓: fatty marrow ●脂肪細胞: adipocyte ●脾機能亢進症: hypersplenism ●膠原病: collagen disease

## 造血幹細胞の減少が原因

### 病態と症状

- 本症は、造血幹細胞が減少することにより血球が産生できなくなる疾患である。
- 減少の原因としては、造血幹細胞自体の質的異常と、免疫学的機序による障害が考えられる。
- 赤血球、白血球、血小板の3系統における血球が減少し(汎血球減少)、それに伴い貧血、易感染性、出血傾向などの症状が現れる。



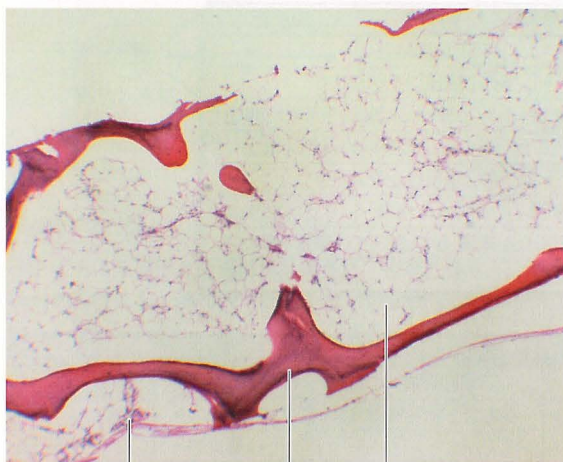
\* 白血球の減少は主に好中球の減少によるものである。リンパ球も減少するが軽度であるため、相対的比率は増加する。

## 脂肪細胞への置換

### 骨髓所見

- 骨髓での細胞密度は低下し低形成となり、脂肪に置換される(脂肪髄)。

#### 骨髓生検像(H-E染色)



わずかに残存した細胞成分  
骨梁  
脂肪

## 鑑別に役立つ

### 汎血球減少をきたす疾患

- 汎血球減少をきたす疾患の原因は、骨髓での血球産生低下と、末梢血での血球の破壊亢進の2つに分類される。

原因	疾患
骨髓での血球産生低下	● 再生不良性貧血
	● 骨髓異形成症候群(MDS) (98頁)
	● 急性白血病 (68頁)
	● 巨赤芽球性貧血 (28頁)
	● 多発性骨髓腫 (134頁)
	● がんの骨髓転移 など
末梢血での血球破壊亢進	● 脾機能亢進症(特発性門脈圧亢進症、肝硬変など)
	● 感染症(敗血症など)
	● 膠原病(SLEなど)
	● 播種性血管内凝固(DIC) (176頁)
	● 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH) (42頁) など



D55  
D59

# 溶血性貧血

監修  
松田 晃

## intro.

溶血性貧血とは、何らかの原因により赤血球の破壊が亢進し(溶血)、貧血をきたした疾患の総称である。溶血性貧血には、赤血球が循環血液中で破壊される**血管内溶血**と、脾臓などの網内系で破壊される**血管外溶血**がある。基本的に**正性性正色素性貧血**を呈する。

## Words & terms

### グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD)

(36頁)  
グルコースをペントースリン酸回路へと導く酵素。ペントースリン酸回路からNADPHとリボースが供給される。

### G6PD欠損症

(36頁)  
G6PDの欠損によりNADPHが不足し、赤血球膜が酸化されやすくなる伴性劣性遺伝性疾患。感染症や薬剤などにより急激に赤血球膜の酸化が起こり、血管内溶血をきたす。ヘモグロビンが変性してHeinz小体が認められる。

### ビルビン酸キナーゼ (PK)

(36頁)  
解糖系の最終段階に作用する酵素で、ATP産生に関与する。

### PK欠損症

(36頁)  
PKが欠損し、ATP産生が低下する常染色体劣性遺伝性疾患。細胞膜の形態維持ができなくなり、赤血球が変形して脾臓で破壊される。脾摘が治療の第一選択となる。

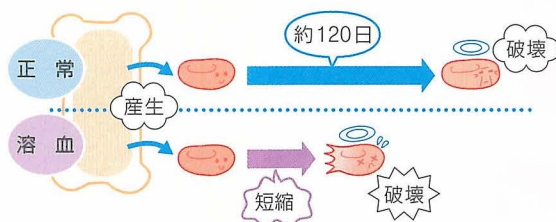
### ハプトグロビン

(37頁)  
血清蛋白質のうち、α<sub>2</sub>分画に属する蛋白質。赤血球から分離したヘモグロビンを運搬し、肝臓に運ぶ役割を担う。ハプトグロビンと結合していないヘモグロビンは、肝臓に入ることができない。

## 赤血球寿命の短縮

## 溶血性貧血の概念

- 溶血性貧血とは、赤血球が様々な原因により生理的寿命を迎える前に破壊(溶血)され減少し、貧血を生じた病態をいう。



## 遺伝性かどうか

## 先天性・後天性による分類

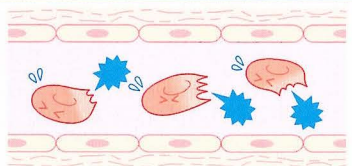
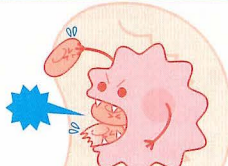
- 溶血性貧血は、遺伝性疾患か否かにより、先天性と後天性に分類される。

	原因	疾患
先天性	赤血球膜異常	● 遺伝性球状赤血球症 (HS) (38頁)
	赤血球酵素異常	● グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症 (G6PD欠損症) ● ビルビン酸キナーゼ欠損症 (PK欠損症)
	ヘモグロビン異常	● 鎌状赤血球症 (44頁) ● サラセミア (45頁)
後天性	抗体によるもの	● 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) (40頁) ● 新生児溶血性疾患 (vol.10: 92頁) ● 不適合輸血 (193頁) ● 感染症
	幹細胞の突然変異	● 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) (42頁)
	物理的破壊	● 赤血球破砕症候群 (次頁)
	脾機能亢進	● 門脈圧亢進症 ● 腫瘍 (白血病, 悪性リンパ腫) など

## 溶血の機序の違い

## 血管内溶血・血管外溶血

- 溶血が生じる場所により、血管内溶血と血管外溶血に分類される。

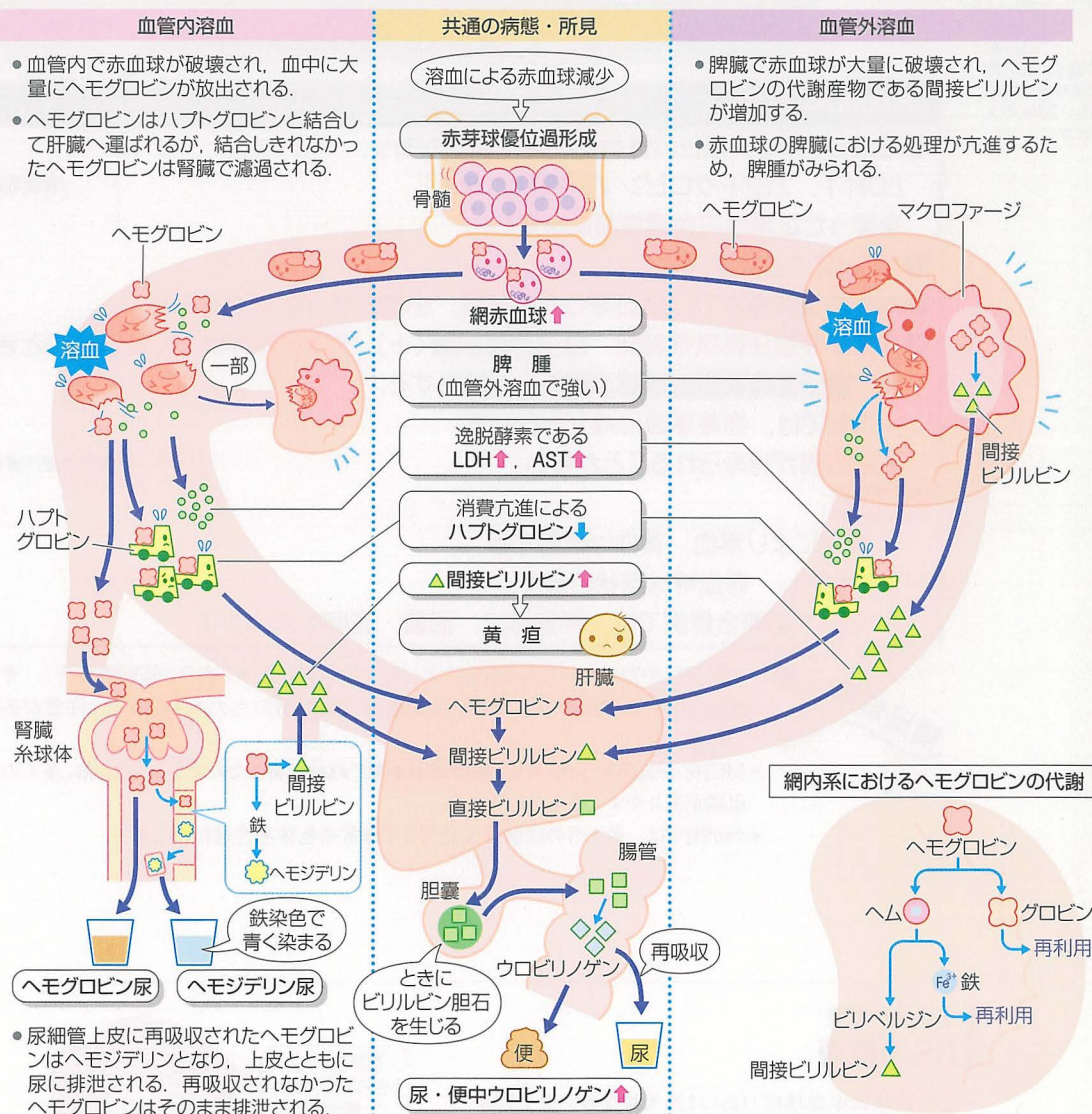
	血管内溶血	血管外溶血
定義	 ● 血管内にて、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される。	 ● 脾臓などの網内系(血管外)にて、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される。
代表疾患	● 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) (42頁) ● G6PD欠損症 ● 赤血球破砕症候群 (次頁) ● ABO型不適合輸血 (193頁)	● 遺伝性球状赤血球症 (HS) (38頁) ● 自己免疫性溶血性貧血 (温式 AIHA) (40頁) ● PK欠損症 ● 鎌状赤血球症 (44頁) ● サラセミア (45頁)

● 溶血性貧血: hemolytic anemia ● 溶血: hemolysis ● 血管内溶血: intravascular hemolysis ● 血管外溶血: extravascular hemolysis ● グルコース-6-リン酸脱水素酵素: glucose-6-phosphohydrogenase ● ビルビン酸キナーゼ: pyruvate kinase ● 新生児溶血性貧血: neonatal hemolytic anemia ● 不適合輸血: incompatible blood transfusion ● 赤血球破砕症候群: red cell fragmentation syndrome ● 人工弁置換: prosthetic valve surgery ● 行軍ヘモグロビン尿症: march hemoglobinuria



## 様々な溶血所見 病態

- 溶血性貧血では、赤血球破壊に伴う様々な所見がみられる。
- 血管内溶血と血管外溶血の所見は共通のことが多いが、ヘモグロビン尿、ヘモジデリン尿は血管内溶血に特有である。



## 赤血球の物理的破壊 赤血球破碎症候群

- 赤血球が血管内で、物理的に破碎される病態を総称して「赤血球破碎症候群」という。
- 血管内の血栓傾向による疾患では、血栓に赤血球が接触することにより溶血が生じる。
- 末梢血中には、破碎赤血球 (166頁) が出現する。

	原因疾患	特徴
血管内の血栓傾向による	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (164頁)	● von Willebrand 因子の巨大マルチマーが適切に切断されないことにより、血小板血栓が多発する。
	溶血性尿毒症症候群 (HUS) (167頁)	● TTPと病態は似ているが、小児に好発し、腎障害が重篤である。
	播種性血管内凝固 (DIC) (176頁)	● 敗血症などの基礎疾患により凝固系が亢進し、細小血管内で血栓が形成される。
物理的要因による	人工弁置換	● 人工弁により血液の乱流が生じ、赤血球が人工弁に接触して破碎される。
	行軍ヘモグロビン尿症	● マラソンや武術など、主に足底に強い衝撃が加わる運動に伴い、赤血球が破碎される。

● 遺伝性球状赤血球症 (HS): hereditary spherocytosis ● 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA): autoimmune hemolytic anemia ● 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH): paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ● 乳酸脱水素酵素 (LDH): lactic acid dehydrogenase ● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP): thrombotic thrombocytopenic purpura ● 溶血性尿毒症症候群 (HUS): hemolytic uremic syndrome ● 播種性血管内凝固 (DIC): disseminated intravascular coagulation



## 遺伝性球状赤血球症 (HS)

### intro.

赤血球膜異常(細胞骨格を構成する分子の異常)により、赤血球が球状化し、容易に脾にとらえられ、破壊されることにより生じる(血管外溶血)。

常染色体優性遺伝を呈し、わが国の先天性溶血性疾患の約7割を占める。

### MINIMUM ESSENCE

HS: hereditary spherocytosis

- ① 間接ビリルビン優位の**黄疸**や**脾腫**、**胆石**があり、  
LDH ↑、ハプトグロビン ↓、網赤血球 ↑  
を伴った**正球形正色素性貧血**を呈し、
  - ② **MCHC ↑**となり、
  - ③ 末梢血塗抹標本で、**赤血球の大小不同**、**小型球状赤血球**がみられ、
  - ④ **赤血球浸透圧抵抗性減弱**、自己溶血試験(+)、**直接Coombs試験(-)**のとき、  
→ **遺伝性球状赤血球症 (HS)** と診断する。
- 骨髓では、**赤芽球過形成**がみられる。
- **家族歴**が認められることが多い。

〈溶血所見〉

〈常染色体優性遺伝〉

### 治療

1. **脾摘**により溶血、貧血は改善する。  
※ただし、赤血球は球状のまま。
2. **胆石**や副脾合併例では、**脾摘時**に、**胆嚢・副脾を摘出**する。



- ヒトパルボウイルス B19 の感染によって、造血能が低下したり(低形成発作)、その他のウイルスに感染することで溶血が進行(溶血発作)したりするので、注意が必要である。
- MCHC が高値を示すのは、赤血球が小型で球状であるために、単位容積に多くの赤血球が入りやすくなるためである。
- わが国では、約1/3の症例は孤発例または常染色体劣性遺伝例である。

### 家族歴が重要

### HSの概要

- 遺伝性球状赤血球症 (HS) は先天性なので生下時から存在するが、症状が軽度のことも多く、高齢になってから初めて発見されることも多い。
- 溶血性貧血(血管外溶血)の症状として、貧血、黄疸、脾腫、胆石がみられる。
- 常染色体優性遺伝の形式をとることが多く、家族歴を聞くことが大切である。



● 常染色体優性: autosomal dominant    ● 間接ビリルビン: indirect bilirubin    ● 黄疸: jaundice    ● 脾腫: splenomegaly    ● 胆石: gallstone  
● 球状赤血球: spherocyte    ● 赤血球浸透圧抵抗性: erythrocyte osmotic resistance    ● 自己溶血: autohemolysis  
● 家族歴: family history    ● 脾摘: splenectomy    ● 胆嚢: gall bladder

## Words & terms

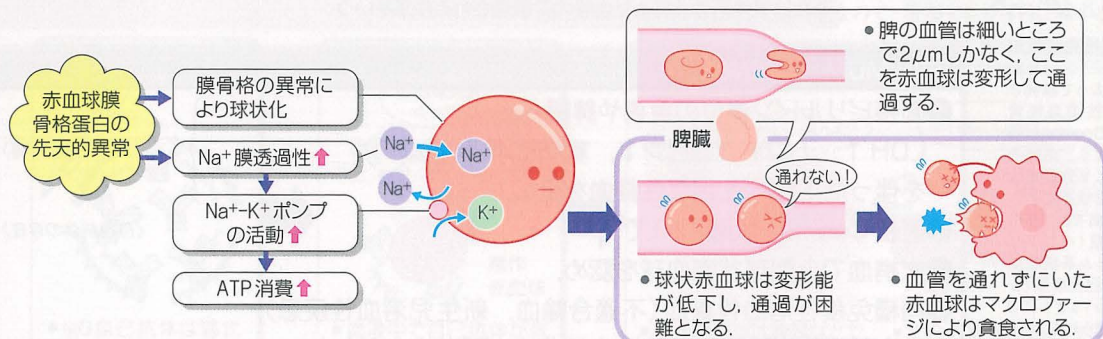
### 副脾

〔38頁〕

脾臓の近くに先天的に存在する小さな脾組織で、10~20%の人に認められる。

## 膜蛋白の異常 病態生理

- HSでは、赤血球膜を構成する蛋白質の異常により、血球の球状化、膜透過性の亢進、ATP消費の亢進、変形能の低下が起こる。
- 球状化した赤血球は、脾臓を通過できず、マクロファージに貪食される(血管外溶血)。

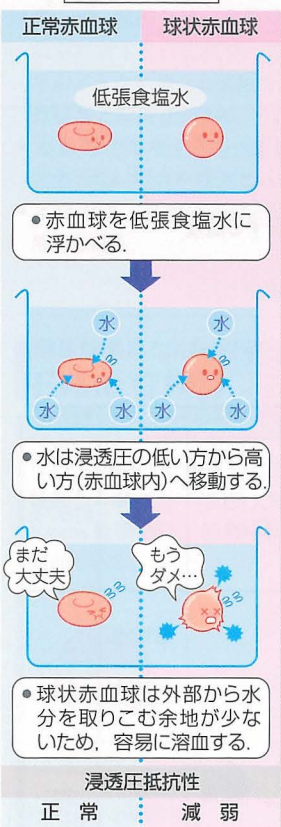


溶血するか否か

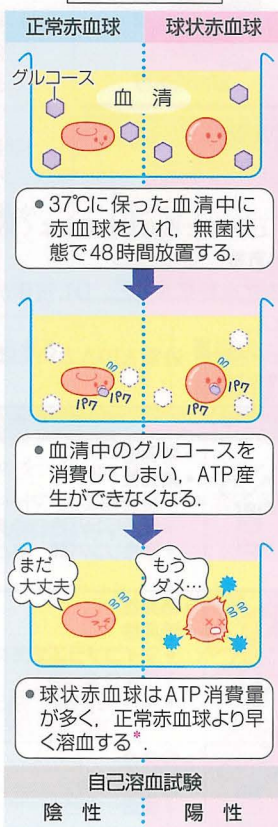
## 浸透圧抵抗試験・自己溶血試験

- HSでは赤血球膜の脆弱性を調べる必要があり、そのための試験として浸透圧抵抗試験と、自己溶血試験がある。

### 浸透圧抵抗試験



### 自己溶血試験



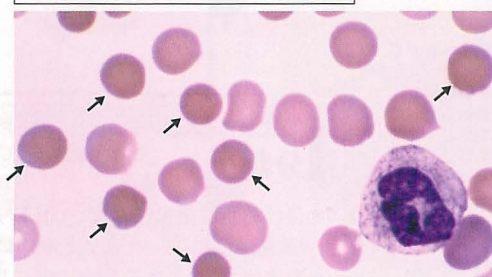
\* ATPが枯渇すると、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプが停止し、細胞形態が保てなくなる。

小型球状赤血球がみられる

## 末梢血所見

- HSの末梢血では、小型球状赤血球がみられる。
- 赤血球容積は正常のものと変わらないが、陥凹がなく厚みがあるため直径が小さくなる。

### 末梢血塗抹標本 (May-Giemsa染色)

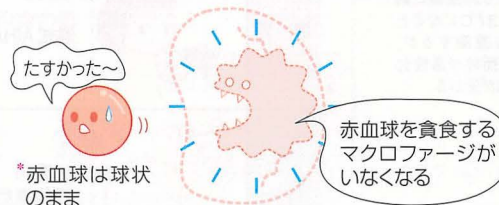


- 赤血球が球状で陥凹がないため、中央の明るい部分がみられない。

赤血球貪食を防ぐ

## 脾摘による治療

- 脾摘は、HSにおいて極めて有効な治療法である。



- しかし、乳幼児期に脾臓を摘出すると、重症感染症に罹患しやすくなるため、脾摘前に肺炎球菌ワクチンの接種や、脾摘後の抗菌薬投与(2年間)を行う。
- 他に脾摘が有効な疾患として、自己免疫性溶血性貧血(次頁)、特発性血小板減少性紫斑病(160頁)などがある。



薬剤起因性免疫性溶血性貧血 (40頁)

薬剤によって誘発される免疫性溶血性貧血。直接 Coombs 試験は陽性となる。血管内溶血を起こす免疫複合体型(抗結核薬など)、血管外溶血を起こすペニシリン型(ペニシリン、セフェム系抗菌薬など)や自己免疫型( $\alpha$ -メチルドパなど)の3病型に分けられる。

寒冷凝集素症 (CAD) (40頁)

何らかの理由で冷式抗体が産生され、寒冷曝露によって抗体が補体(C3)とともに赤血球に結合する。赤血球は脾臓で破壊されるが、補体活性化が亢進すれば血管内溶血も起こる。予防として寒冷曝露を避ける。

発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (40頁)

寒冷曝露によって D.L 抗体が赤血球に結合し補体(C1q)も結合する。その後温度が上がるにつれ補体が活性化し、血管内溶血をきたす。ヘモグロビン尿がみられる。予防として寒冷曝露を避ける。

D.L 抗体 (40頁)

Donath-Landsteiner 抗体。発作性寒冷ヘモグロビン尿症をひき起こす。P 式血液型抗原に対する IgG タイプの抗体で、冷却により補体を伴って赤血球に結合する。37℃になると血球から遊離するが、その際に補体が活性化し、溶血が生じる。

# 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)

intro.

赤血球に対する自己抗体が産生され、抗体や補体が結合した赤血球が血管外(脾、肝)、または補体活性化により血管内で破壊される疾患をいう。

## MINIMUM ESSENCE

AIHA ; autoimmune hemolytic anemia

①間接ビリルビン優位の黄疸や脾腫があり、LDH ↑、ハプトグロビン ↓、網赤血球 ↑ を伴った正球性正色素性貧血を呈し、

〈溶血所見〉

②直接 Coombs 試験 (+) で、

〈自己抗体の存在〉

③末梢血で小型球状赤血球を認め、

④同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)、および薬剤起因性免疫性溶血性貧血が除外されたとき、

→ 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と診断する。

治療 温式 AIHA ではまず、副腎皮質ステロイドを投与する。






反応しない場合は、脾摘や免疫抑制薬を投与。

補足事項

- 特発性温式 AIHA の好発年齢は、若年層(10~30歳、女性優位)と高齢層(50歳以降、70歳代にピーク、性差なし)である。全体としてやや女性が多い。

## 温式がほとんど分類

- 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) は、自己抗体と赤血球が最もよく結合する温度(至適温度)によって温式と冷式に分類される。
- 冷式はさらに、寒冷凝集素価が上昇する寒冷凝集素症と、D.L 抗体が検出される発作性寒冷ヘモグロビン尿症に分類される。
- 温式抗体による AIHA が全体の約 80% を占め、通常 AIHA といえば温式 AIHA のことを指す。

	抗体の至適温度	疾患	抗体	基礎疾患	溶血	頻度
温式	37℃ 	温式 AIHA	IgG 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特発性</li> <li>● 続発性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身性エリテマトーデス (SLE)</li> <li>● 慢性リンパ性白血病 (CLL)</li> <li>● 悪性リンパ腫 など</li> </ul> </li> </ul>	血管外溶血	約 80%
冷式	0~4℃ 	寒冷凝集素症	IgM 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特発性</li> <li>● 続発性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● マイコプラズマ肺炎</li> <li>● 伝染性単核症</li> <li>● 悪性リンパ腫 など</li> </ul> </li> </ul>	血管内 + 血管外溶血	約 20%
		発作性寒冷ヘモグロビン尿症	D.L 抗体 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特発性</li> <li>● 続発性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 梅毒 など</li> </ul> </li> </ul>	血管内溶血	まれ

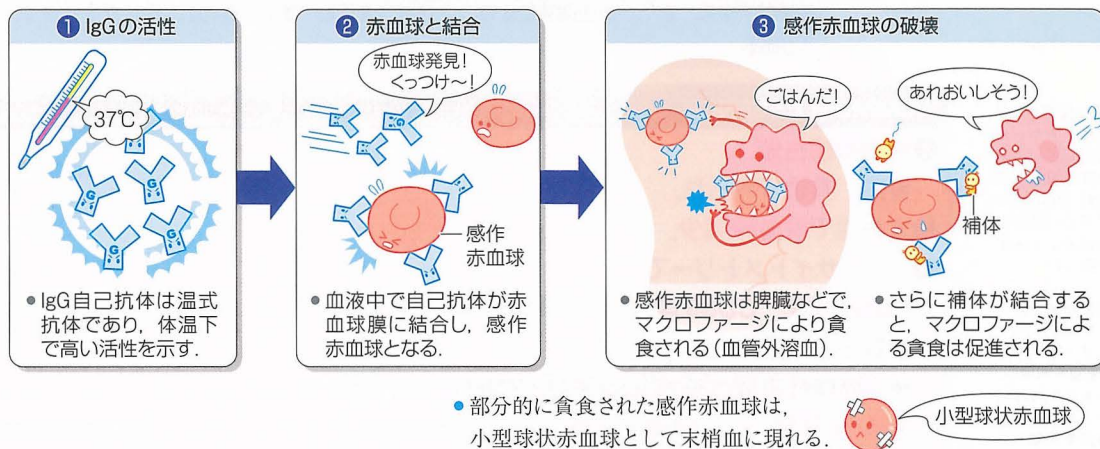
● 自己抗体 : autoantibody ● 正球性正色素性貧血 : normocytic normochromic anemia ● 免疫抑制薬 : immunosuppressive drug ● 寒冷凝集素症 : cold agglutinin disease ● 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 : paroxysmal cold hemoglobinuria ● 温式 AIHA : autoimmune hemolytic anemia warm type ● 感作 : sensitization ● 貪食 : phagocytosis ● 直接 Coombs 試験 : direct Coombs test ● 間接 Coombs 試験 : indirect Coombs test



## 血管外溶血を起こす

## 温式 AIHA の病態生理

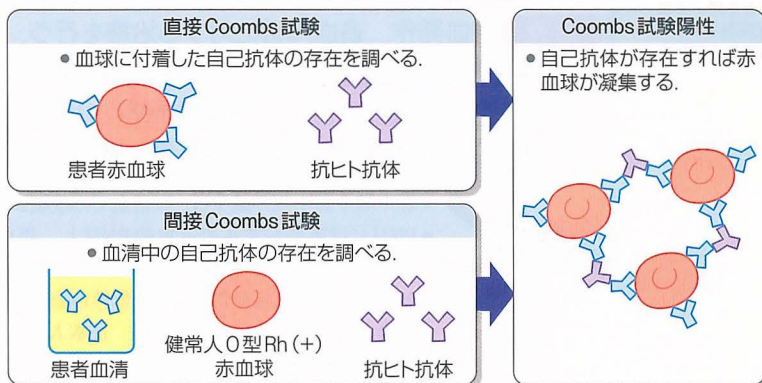
- 温式 AIHA では、自己抗体が赤血球と結合して生じた感作赤血球が、脾臓を中心とする網内系のマクロファージに捕捉、貪食されることによって血管外溶血をきたす。
- 自己抗体により細胞が障害される自己免疫性疾患なので、II 型アレルギーに属する。



## 自己抗体のチェック

## Coombs 試験

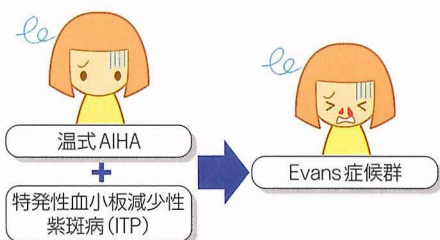
- Coombs 試験とは、血液中に赤血球に対する自己抗体が存在するかどうかを調べる試験であり、直接法と間接法がある。
- 赤血球が凝集する場合を陽性、凝集しない場合を陰性という。
- 本症では、直接 Coombs 試験が用いられる。



## 溶血性貧血と出血傾向がみられる

## Evans 症候群

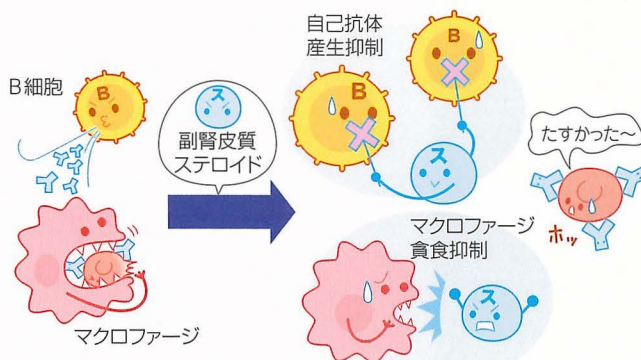
- 温式 AIHA に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) (160頁) を合併したものを、Evans 症候群とよぶ。
- Evans 症候群は、経過中に SLE に移行する傾向がある。



## 温式 AIHA の第一選択薬

## 副腎皮質ステロイドによる治療

- 副腎皮質ステロイドの作用によって、自己抗体の産生を抑え、マクロファージによる貪食を抑制する。
- 温式 AIHA 治療の第一選択となる。





# 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

## intro.

後天的に出現した異常造血幹細胞によるクローン性疾患である。異常クローン由来のPNH血球は補体感受性が亢進しており、血管内溶血を起こす。早朝の褐色尿（ヘモグロビン尿）が特徴的である。また、造血障害による汎血球減少を呈しやすい。まれに、血栓症を合併することがある。

## Words & terms

### NAP

[43頁]

好中球に含まれるアルカリホスファターゼ (ALP) のこと。PNHでは好中球のALPが低下するため、NAPスコアが低下する。他の血液疾患の鑑別にも重要な役割を果たす。

### フローサイトメトリー

[43頁]

フローサイトメーターという機器を利用し、細胞の大きさや内部構造の違いなどに基づいて細胞集団を分類したり、蛍光色素で標識した抗体などを用いて特定の細胞表面マーカーや細胞内物質の解析を行う手段。

## MINIMUM ESSENCE

PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

### ① 早朝の褐色尿,

〈ヘモグロビン尿〉

黄疸, 貧血がみられ,

〈血管内溶血〉

### ② 末梢血で汎血球減少,

〈造血障害〉

### ③ フローサイトメトリーで,

CD55陰性, CD59陰性のPNH血球が

〈GPI アンカーの欠損〉

複数系統の血球にみられたとき,

➔ 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) と診断する。

● Ham試験(+), 砂糖水試験(+)も診断に役立つ。

〈補体感受性の亢進〉

● 赤血球膜アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性↓, NAPスコア↓

**治療** 溶血発作, 造血障害に対する治療を行う。

1. 慢性の溶血性貧血に対し, 洗浄赤血球輸血 (補体を除去)。

2. 重篤な溶血発作に対し, 腎障害予防にハプトグロビン投与, 輸液。

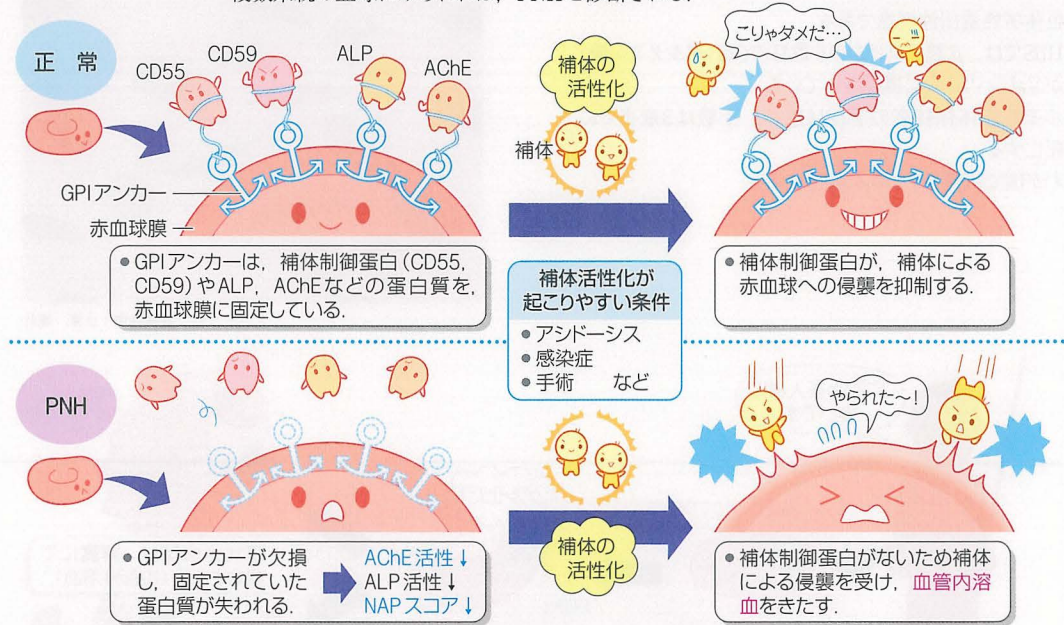
3. 病態が重度で, 特に造血障害を伴う場合に対し, 造血幹細胞移植を考慮。

## 補足事項

- 好中球や血小板の減少は, 末梢血での破壊よりも, 造血障害が原因と考えられている。
- PNHには溶血が主体の古典的PNHと, 再生不良性貧血(AA)が先行し, 溶血は軽度で造血障害が主体のAA-PNH症候群(骨髄不全型PNH)がある。またPNHから骨髄異形成症候群(98頁)や急性白血病(68頁)に移行することがある。
- 血栓症はしばしば死因となるが, 日本人は欧米人と比べ頻度は低い。腸間膜静脈や門脈に血栓が生じると急性腹症を呈することがある。また, Budd-Chiari症候群を呈する場合もある。
- 現在, 補体反応の要であるC5に対するモノクローナル抗体(eculizumab)が開発され, 溶血性貧血に対し有効性が高く, わが国での導入が待たれている。
- CD55はDAFともいわれる。

## 後天的膜蛋白異常 病態生理

- PNHは、赤血球膜に存在する GPI アンカーが生合成されない疾患で、PIG-A 遺伝子の後天的異常によって生じる。
- PIG-A 遺伝子変異は造血幹細胞レベルで生じるため、GPI アンカー合成障害は白血球や血小板でも起こる。フローサイトメトリーで GPI アンカーの欠損、特に CD55、CD59 の欠損が複数系統の血球にみられれば、PNH と診断される。



## 早朝褐色尿 特徴的な症状

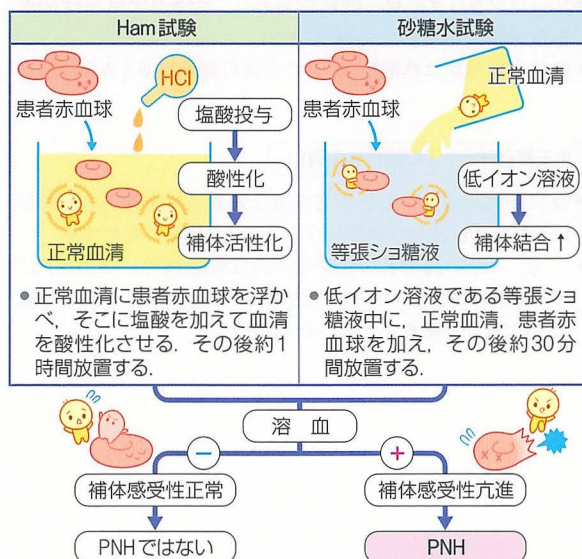
- 睡眠時は低換気で呼吸性アシドーシスとなり補体が活性化されるため、PNH では血管内溶血をきたす。
- 睡眠中にへモグロビン尿がつくられるため、早朝に褐色尿がみられる。



## 補体感受性をみる

### Ham 試験と砂糖水試験

- 補体は酸性で活性化しやすく、低イオン環境では赤血球膜への結合が増加する。
- このような特徴を利用した試験が Ham 試験と砂糖水試験である。
- ただし、信頼性はフローサイトメトリーに劣る。

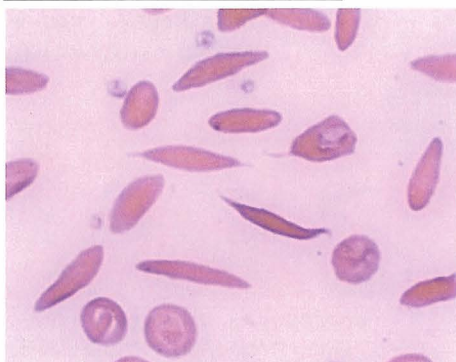




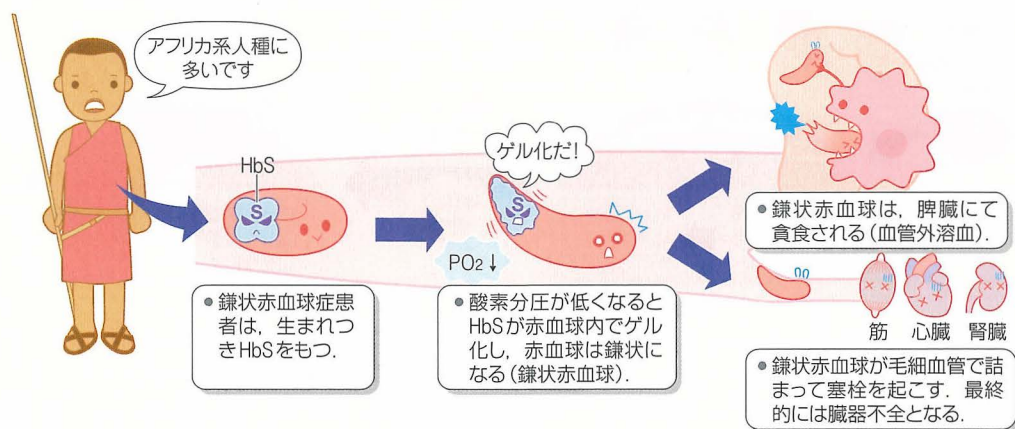
## 鎌状赤血球症

- 鎌状赤血球症は、異常なヘモグロビン (HbS) が酸素分圧の低下によりゲル化し、血管外溶血をきたす常染色体劣性遺伝性疾患である。
- HbSでは、 $\beta$  鎖グロビンの6番目のGlu(グルタミン酸)がVal(バリン)に置換されている。
- ホモ接合体保持者の予後は悪く、半数は3歳までに死亡する。
- わが国では極めてまれな疾患である。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



写真提供：土屋 達行

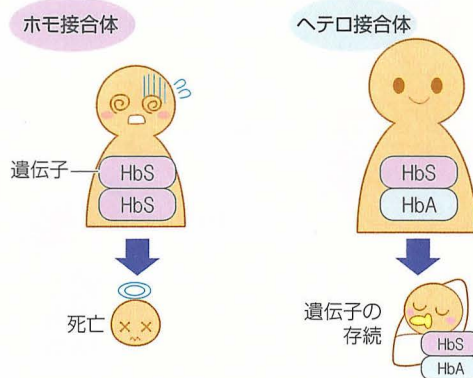


### HbSのマラリアに対する抵抗性

- HbSはマラリアに対し抵抗性を示し、マラリア原虫はHbSをもつ赤血球内部では発育できない。
- 鎌状赤血球症は熱帯熱マラリアの流行地域に多くみられる。

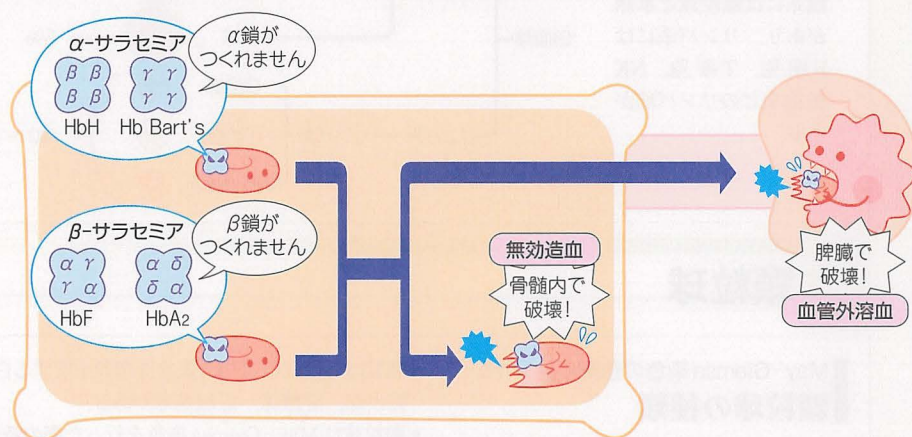
### ホモ接合体とヘテロ接合体の違い

- 鎌状赤血球症は常染色体劣性遺伝性疾患であり、ホモ接合体の保持者は重篤な臓器不全などにより早期に死亡する。
- 一方、ヘテロ接合体の保持者はほぼ無症状で、マラリアに対する抵抗性を保ったまま生存することができる。HbSの遺伝子は50%の確率で子へと受け継がれる。



## サラセミア

- サラセミアは、特定のグロビン鎖の生合成が選択的に抑制され、 $\alpha$ 鎖と非 $\alpha$ 鎖産生にアンバランスを生じた状態となり、溶血性貧血をきたす常染色体優性遺伝性疾患である。
- $\alpha$ 鎖の合成が障害される $\alpha$ -サラセミアと、 $\beta$ 鎖の合成が障害される $\beta$ -サラセミアの頻度が高い。
- 本症は地中海沿岸や東南アジアに患者が多い。わが国ではまれな疾患と考えられてきたが、軽症例の $\beta$ -サラセミアの頻度は比較的高いことがわかってきた。
- 異常なヘモグロビンをもつ赤血球は、骨髓で破壊される（無効造血）か、脾臓で破壊される（血管外溶血）。
- 溶血性貧血としては例外的に、ヘモグロビン合成障害による**小球性低色素性貧血**を呈する。



### 症状

- 貧血、黄疸、脾腫といった、溶血性貧血の所見がみられる。
- ホモ接合体は重症で、これらの症状が早期に出現する。さらに、造血亢進により骨変形や成長発育不全を伴うこともある。
- ヘテロ接合体はほとんど症状を呈さない軽症から、中等症の症状を呈するものまで、様々である。

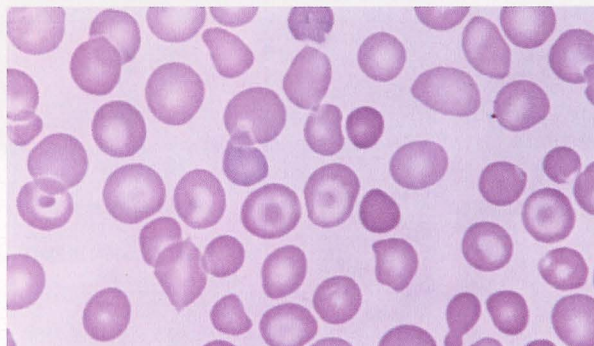
### 診断

- 網赤血球でのグロビン鎖合成比の測定。
- 遺伝子解析。

### 治療

- 重症か軽症かによって治療は異なってくるが、分子異常に即した治療法はまだ確立されていない。
- 軽症例では特別な治療を要しない。
- 重症例では、輸血、脾摘、鉄キレート剤（デフェロキサミン、デフェラシロクス）が中心となる。骨髓移植を行う場合もある。

$\beta$ -サラセミアの末梢血塗抹標本 (May-Giemsa染色)



写真提供：臨本 直樹

- 中心部が厚く、その周辺部が薄い**標的赤血球 (target cell)**がみられる。



## 白血球総論

監修  
伊豆津宏二

## Words &amp; terms

**N/C比** (47頁)  
核細胞質比。核と細胞質の面積比を示すもので、NC、N:Cなどと表記する。細胞診断や組織診断における良悪性鑑別の重要な指標である。一般に悪性細胞では、核が腫大するので、核細胞質比は大きい。

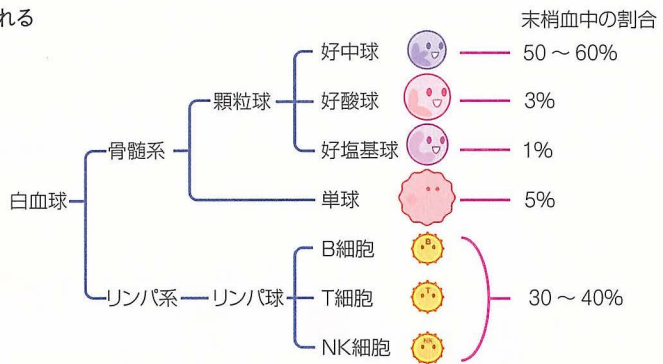
**ライソゾーム** (48頁)  
真核生物がもつ細胞内小器官で、生体膜に包まれた構造体で内部に加水分解酵素を有する。細胞内消化の場である。先天的にライソゾームの機能に異常があるとライソゾーム病という蓄積性代謝性疾患になる。

**即時型アレルギー** (48頁)  
I型アレルギーのこと。IgEが好塩基球や肥満細胞と結合し、さらにそこに抗原が結合すると、これらの細胞がヒスタミン、セロトニンなどを放出する。これらの作用により、血管透過性の亢進、平滑筋収縮などが生じ、症状が引き起こされる。

骨髄系とリンパ系に大別される

## 白血球の種類

- 白血球は骨髄系とリンパ系に大別される。骨髄系には顆粒球と単球があり、リンパ系にはB細胞、T細胞、NK細胞などのリンパ球がある。



## 顆粒球

May-Giemsa染色の色調で見分ける

## 顆粒球の種類

- 顆粒球とは細胞質内に豊富な顆粒を有する白血球で、好中球、好酸球、好塩基球がある。
- 顆粒球はMay-Giemsa染色を行った際の特異的顆粒の色調で分類される。

写真提供：土屋 達行

	好中球	好酸球	好塩基球
直径	10～14μm	13～20μm	10～16μm
特殊顆粒の色調 (May-Giemsa染色)	ピンク(好中性)	赤(好酸性)	紫(好塩基性)
主な役割	●細菌などの体内異物の貪食・除去。	●寄生虫除去やアレルギー反応への関与。	●即時型アレルギーへの関与。
形態	●核は2～3核が多い。 ●核が未熟で棍棒状の桿状核球と、成熟して細いくびれがある分葉核球がある。	●核は2核が多い。 ●顆粒が全体的に分布している。	●核は分葉していたり、してなかったりする。 ●顆粒が充満し、核は見えにくい。

顆粒球のもつ顆粒

## アズール顆粒と特殊顆粒

アズール顆粒と特殊顆粒

- 顆粒球に含まれる顆粒にはアズール顆粒と特殊顆粒がある。
- アズール顆粒は前骨髄球の段階から、特殊顆粒は骨髄球の段階からみられる。

	アズール顆粒	特殊顆粒
割合	20%	80%
特徴	●顆粒球、単球に共通して存在するやや大型の顆粒。	●May-Giemsa染色での顆粒の色調によって顆粒球が分類される。
成分	●ミエロペルオキシダーゼ(MPO) ●エステラーゼ など	●アルカリホスファターゼ(ALP) など

●顆粒球：granulocyte ●単球：monocyte ●好中球：neutrophil ●好酸球：eosinophil ●好塩基球：basophil ●リンパ球：lymphocyte ●特殊顆粒：specific granule ●アズール顆粒：azurophilic granule ●骨髄芽球：myeloblast ●前骨髄球：promyelocyte ●骨髄球：myelocyte ●後骨髄球：metamyelocyte ●桿状核球：band leukocyte ●分葉核球：segmented leukocyte



区別がつくのは骨髓球以降になってから

## 顆粒球の分化

- 顆粒球は骨髓内で造血幹細胞から、骨髓芽球→前骨髓球→骨髓球→後骨髓球→桿状核球→分葉核球の順に分化していく。
- 分化のかなり早い段階で好中球系、好酸球系、好塩基球系それぞれの分化経路は分かれるが(6, 7頁)、形態学的に光学顕微鏡で区別がつくのは、特殊顆粒が産生される骨髓球以降である。
- 増殖能とアズール顆粒の産生は分化とともに減少していく。
- 骨髓芽球と前骨髓球は比較的大型の細胞であるが、骨髓球以降は徐々に小さくなっていく。

骨髓 ← → 末梢血

増殖能	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>						
アズール顆粒	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>						
特殊顆粒	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>						
末梢血への流出	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>						
シエーマ	好中球系	骨髓芽球 → 前骨髓球 → 骨髓球 → 後骨髓球 → 桿状核球 → 分葉核球					
		● 弱～中等度の好塩基性の細胞質。 ● N/C比が大きい。	● 赤紫色のアズール顆粒や核の偏在。	● ピンク色の特殊顆粒。 ● 前骨髓球よりも小さい。	● U字型やC字型の核。	● まだ核がはっきり分葉していない。	● 核がはっきりと分葉している。
	好酸球系	III → 骨髓球 → 後骨髓球 → 桿状核球 → 分葉核球					
		● 赤色の特殊顆粒。					
好塩基球系	III → 骨髓球 → 後骨髓球 → 桿状核球 → 分葉核球						
	● 紫色の特殊顆粒。						

光学顕微鏡で見ると前骨髓球までは見分けがつかませんが、実は分化の初期段階で3つの経路に分かれています。

光学顕微鏡で見ると前骨髓球までは見分けがつかませんが、実は分化の初期段階で3つの経路に分かれています。

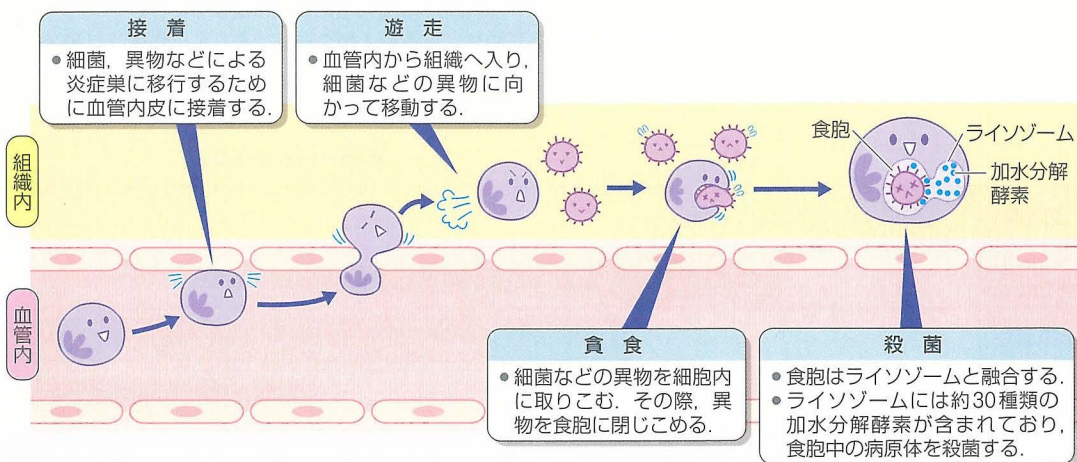




## 感染防御と異物除去

### 好中球の機能と役割

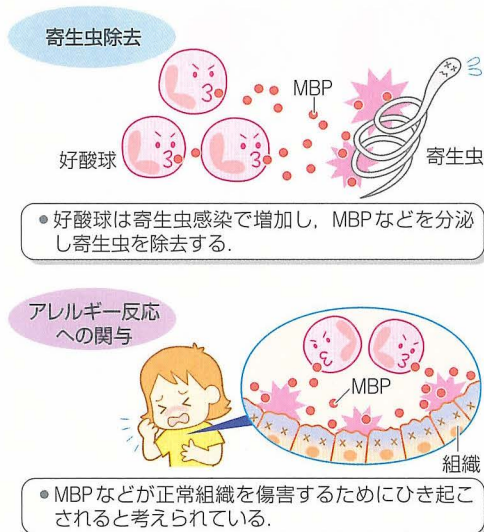
- 好中球には接着・遊走・貪食・殺菌など、感染防御や異物除去のための様々な機能が備わっている。
- 組織に移行した好中球は2～5日でアポトーシスに至り寿命を迎える。



## 寄生虫除去とアレルギー反応への関与

### 好酸球の機能と役割

- 好酸球は寄生虫に対する生体防御機能をもち、また、気管支喘息、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー反応に関与している (vol.4 : 118頁)。
- 好酸球の顆粒には主要塩基性蛋白質 (MBP) などの物質が含まれており、これが種々の作用をひき起こす。
- 好中球と同様、好酸球にも接着・遊走・貪食・殺菌などの作用があるが、その作用は弱い。

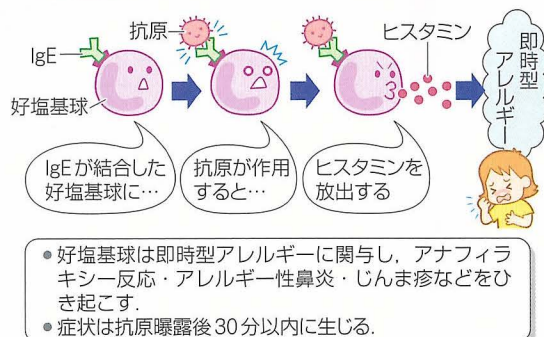


## 即時型アレルギーをひき起こす

### 好塩基球の機能と役割

- 好塩基球は即時型アレルギーに関与する。
- 症状は、好酸球によるアレルギー反応と似ているが、作用機序が異なり、好塩基球によるものは抗原曝露に対するアレルギー反応である。
- 病原体に対する防御機構は好酸球と同様と考えられているが、その詳細はわかっていない。

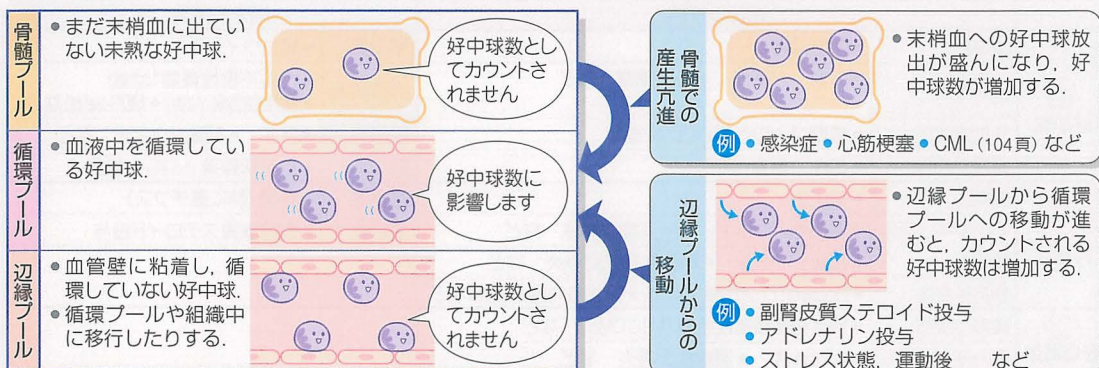
#### 即時型アレルギーへの関与





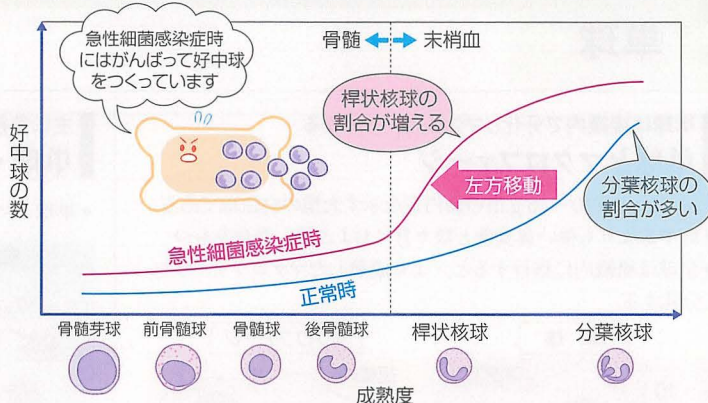
## 骨髄・循環・辺縁プール 好中球の分布

- 好中球は体内で、骨髄プール・循環プール・辺縁プールのいずれかに分布している。
- 末梢血中の好中球数としてカウントされるのは循環プール内の好中球である。



## 桿状核球の割合が増加する 好中球の核の左方移動

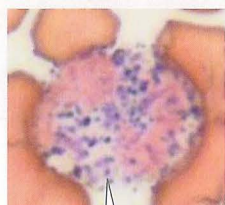
- 急性細菌感染症などの好中球の需要が高まるときは、桿状核球の割合が増加する。これを核の左方移動という。
- 桿状核球の割合の増加は一時的なもので、成熟して分葉核球が増えるとその割合は正常に戻る。



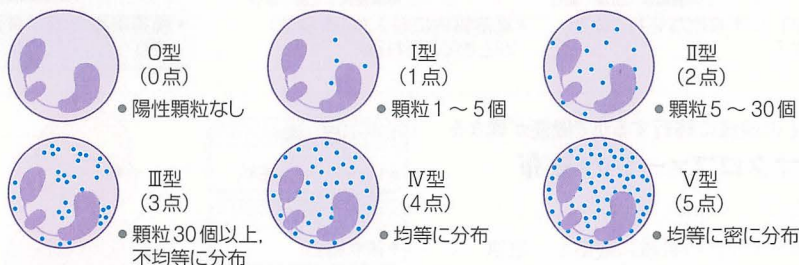
## 好中球内の顆粒の状態をスコア化する NAPスコア

- 好中球アルカリホスファターゼ (NAP) は好中球の特殊顆粒 (46頁) に豊富に存在する。
- 100個の好中球にアルカリホスファターゼ染色を行い、顆粒の数や分布から0～V型 (0～5点) に分類し、それぞれの点数を合計したものをNAPスコアという。
- NAPスコアの上昇や減少は血液疾患、特に白血球増加症の補助検査として用いられてきた。

### アルカリホスファターゼ染色



NAPを含む特殊顆粒が青く染まる



NAPスコアを用いた鑑別

NAPスコア上昇	NAPスコア減少
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 慢性骨髄性白血病 (CML) の急性転化 (105頁)</li> <li>● 真性赤血球増加症 (110頁)</li> <li>● 慢性特発性骨髄線維症 (113頁)</li> <li>● 類白血病反応 (54頁)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CML 慢性期 (104頁)</li> <li>● 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (42頁)</li> </ul>



様々な原因で数値が増減する

## 顆粒球数の異常値と疾患

●顆粒球数が異常値をとった場合、どの血球が増減しているのかをみることで、疾患の鑑別に役立つ。

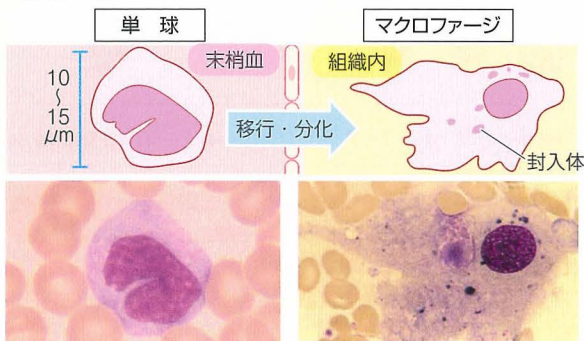
	増加の原因		減少の原因	
好中球	感染症	●特に細菌	感染症	●特にウイルス
	組織傷害	●外傷 ●熱傷 ●心筋梗塞 など	血液疾患	●再生不良性貧血 (32頁) ●急性白血病 (68頁) ●MDS (98頁) など
	分布の変化	●循環プールへの移行 (49頁)	膠原病	●SLE ●関節リウマチ など
	腫瘍性疾患	●CML (104頁) など	薬 剤	●抗甲状腺薬 (55頁) など
好酸球	感染症	●寄生虫	感染症	●細菌 (特に腸チフス)
	アレルギー反応	●薬剤性アレルギー ●気管支喘息 など	その他	●副腎皮質ステロイド投与
	膠原病	●関節リウマチ ●結節性多発動脈炎 など		
好塩基球	腫瘍性疾患	●Hodgkinリンパ腫 (120頁) ●菌状肉腫 (126頁) など		
	腫瘍性疾患	●慢性骨髓増殖性疾患 (特にCML) など		
	その他	●Crohn病 ●潰瘍性大腸炎 など		

## 単球

単球は組織内で分化しマクロファージとなる

### 単球とマクロファージ

- 単球は直径10～15μmの類円形を示す大型の白血球である。
- 好中球よりも強い貪食能と数ヶ月におよぶ長い寿命をもつ。
- 単球は組織内に移行すると、より成熟したマクロファージに分化する。



写真提供：土屋 達行

- 核には不規則な切れこみがある。

写真提供：土屋 達行

- 細胞質内に封入体 (貪食像) がときにみられる。

主に免疫能を担う

### 単球・マクロファージの機能と役割

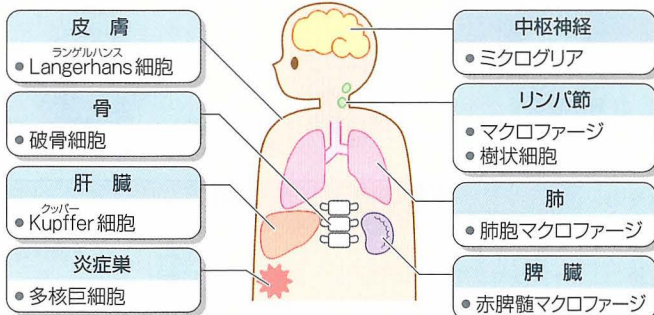
- 単球・マクロファージは主に以下のような機能をもつ。



どの組織に移行するかで機能が異なる

### マクロファージの分布

- 単球から分化したマクロファージはそれぞれの組織に適応し、組織ごとに特有の名称でよばれ、固有の機能をもつ。



●熱傷：burn ●関節リウマチ：rheumatoid arthritis ●結節性多発動脈炎：polyarteritis nodosa ●潰瘍性大腸炎：ulcerative colitis ●腸チフス：typhoid fever ●破骨細胞：osteoclast ●ミクログリア：microglia ●樹状細胞：dendritic cell ●皮質：cortex ●傍皮質：paracortex ●髄質：medulla ●胚中心：germinal center






## リンパ球

見た目はほぼ同じだが機能は異なる

### リンパ球の形態と分類

●リンパ球は直径7～15μmの白血球であり、機能や細胞表面マーカーによって、B細胞・T細胞・NK細胞に分けられる。

	B細胞	T細胞	NK細胞
光顕での見た目はほぼ同じである			
機能は異なる	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体産生</li> <li>抗原記憶</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞傷害</li> <li>他のリンパ球やマクロファージの調整</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍、ウイルス感染細胞の排除</li> </ul>

細胞の判別に有用

### 細胞表面マーカー

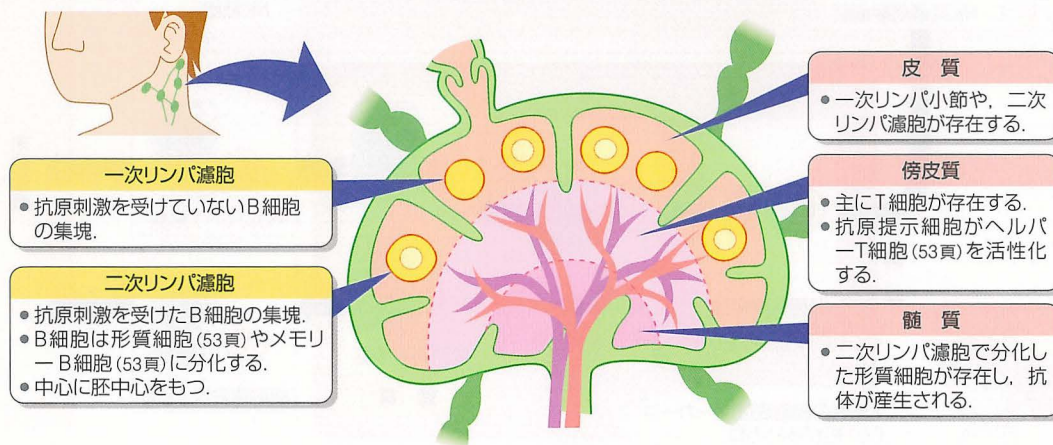
- 細胞の表面には特異的なマーカー（抗原）が存在し、これを細胞表面マーカーという。
- 細胞表面マーカーは国際統一名で決められ、CD（cluster of differentiation）番号で表記されている。
- 細胞表面マーカーを用いると、形態学的には区別できないリンパ球を判別することが可能となる。
- 造血器腫瘍の診断では細胞表面マーカーを用いて、腫瘍細胞の起源を知ることが重要である。

白血球	マーカー
B細胞	CD10 CD19 CD20 CD22
T細胞全般	CD2 CD3 CD5 CD7
ヘルパーT細胞	CD4
細胞傷害性T細胞	CD8
NK細胞	CD16 CD56
顆粒球	CD13 CD33
単球	CD14
マクロファージ	CD68 CD163
Langerhans細胞	CD1a
巨核球	CD41 CD42 CD61
造血幹細胞	CD34

リンパ球の成熟の場

### リンパ節の構造

- リンパ節とは、リンパ管系の途中にある組織で、リンパ管から流れてくる異物を処理し、異物が組織や血管内に侵入するのを防ぐ働きをもつ。
- また、リンパ節はリンパ球の分化・成熟に重要な役割を果たす場所でもある。
- リンパ節の構造は、外側から皮質、傍皮質、髄質に分けられる。

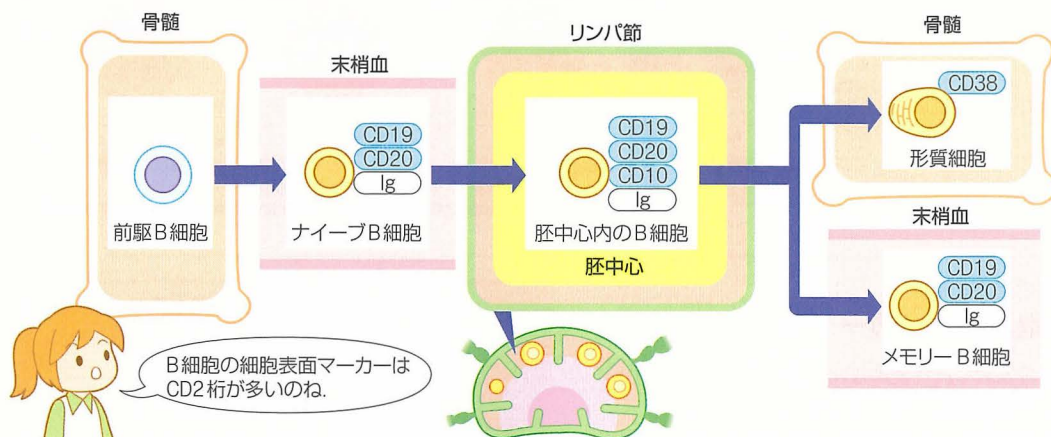




最終的に形質細胞，メモリーB細胞となる

## B細胞の分化

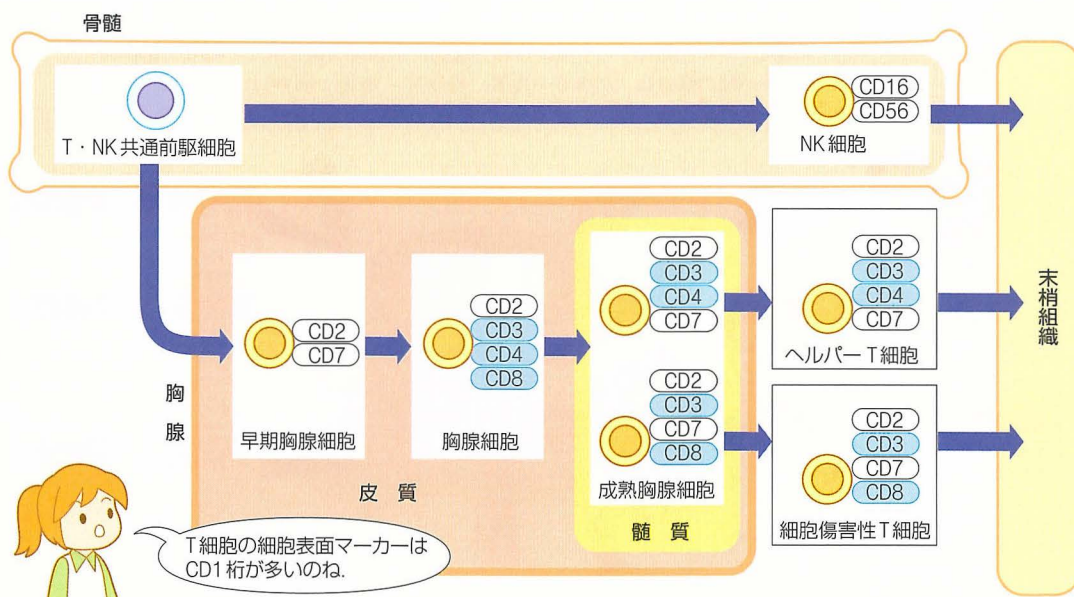
- 骨髄で造血幹細胞から分化した前駆B細胞は成熟した後，末梢血とリンパ節や脾臓などの末梢リンパ組織へ移行する。この段階のB細胞は，まだ抗原刺激を受けていないのでナイーブB細胞という。
- リンパ節で抗原刺激を受けたナイーブB細胞は分裂を繰り返して胚中心を形成する。そして，いくつかの段階を経て最終的に形質細胞やメモリーB細胞へと分化していく。
- B細胞の分化で特徴的な細胞表面マーカーには，CD19，CD20 などがある。



3種類の細胞に分化する

## T細胞・NK細胞の分化

- T細胞とNK細胞は骨髄において共通の前駆細胞から発生する。
- 骨髄から胸腺に移行したものは，主にCD4陽性のヘルパーT細胞またはCD8陽性の細胞傷害性T細胞に分化する。また，成熟したT細胞はどちらもCD3陽性である。これらの細胞はリンパ節，末梢血などの末梢組織に分布する。
- NK細胞は骨髄内で成熟し，末梢組織に分布する。

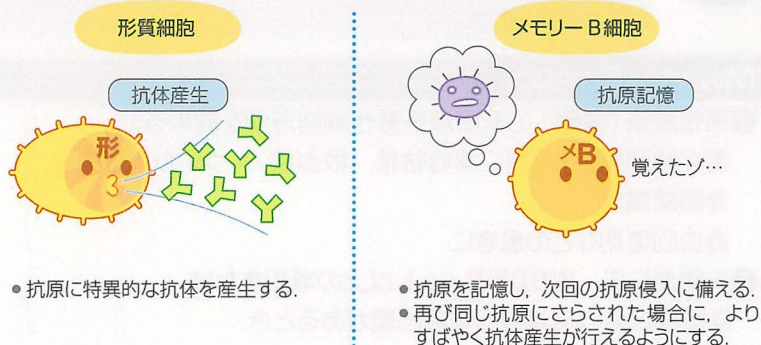


● メモリーB細胞：memory B cell ● 骨髄：bone marrow ● 脾臓：spleen ● ナイーブB細胞：naïve B cell ● 胚中心：germinal center ● 細胞表面マーカー：cell surface marker ● 前駆細胞：precursor cell ● 胸腺：thymus ● ヘルパーT細胞：helper T cell ● 皮質：cortex

抗体を産生し、抗原を記憶する

## B細胞の機能と役割

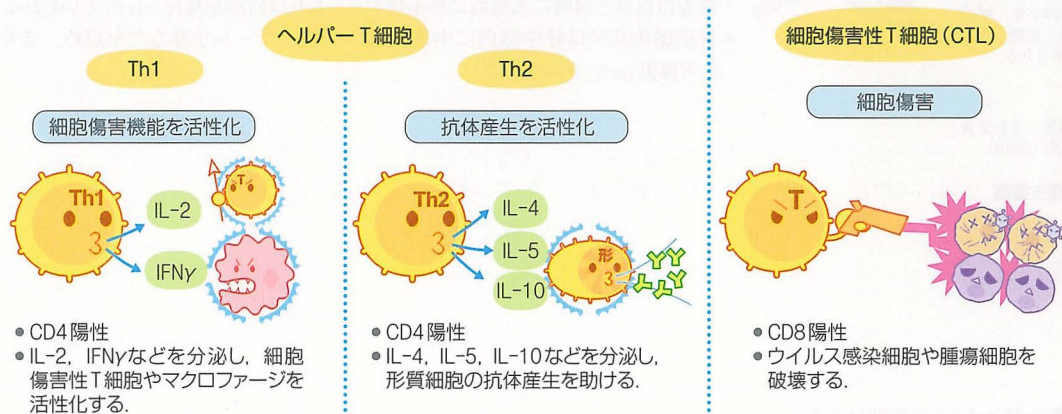
- B細胞は最終的に形質細胞やメモリーB細胞に分化し、それぞれ特異的な機能をもつようになる。



抗体産生、細胞傷害に関わる

## T細胞の機能と役割

- T細胞には、CD4陽性のヘルパーT細胞と、CD8陽性の細胞傷害性T細胞(CTL)がある。
- ヘルパーT細胞は、産生するサイトカインによりTh1とTh2に分けられる。



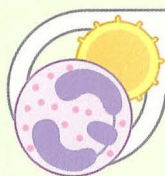
異常な細胞を非特異的に攻撃する

## NK細胞の機能と役割

- NK細胞は、非特異的にウイルス感染細胞や腫瘍細胞を認識し、細胞傷害性を示す。







D72.8

# 類白血病反応

監修  
西村真一郎

## intro.

白血病以外の何らかの基礎疾患に対する二次的な反応として、末梢血所見が**白血病に類似**した状態になること。

## MINIMUM ESSENCE

## leukemoid reaction

- ① **悪性腫瘍** (骨髓への非血液系悪性細胞浸潤を認める),  
**重症細菌感染症** (特に粟粒結核, 敗血症), ウイルス感染症,  
**骨髓線維症**

〈基礎疾患の存在〉

造血回復期などの患者に,

- ② 末梢血にて, **WBC5万/ $\mu$ L以上**の増加または,  
骨髓球以前の**幼若白血球**の出現があるとき,

〈診断基準〉

→ **類白血病反応** を考える.

※確定診断には, 白血病の除外と基礎疾患の検索が必要.

**治療** 基礎疾患の治療を行う.

## Words & terms

**中毒顆粒** (54頁)  
好中球のアズール顆粒は通常, May-Giemsa染色では微細であるが, 炎症性疾患の時に顆粒が大きく強く染まったものをいう。デーレ小体や空胞のある好中球にしばしば共存する。

**デーレ小体** (54頁)  
末梢血中の好中球細胞質内にみられる封入体様構造物で, May-Giemsa染色で淡青色ないし青色に染色される類円形の小体。感染症, 熱傷, 妊娠, がんなどで認められる。

**敗血症** (54頁)  
細菌感染による全身性炎症反応 (SIRS)

**G-CSF産生腫瘍** (54頁)  
G-CSFを産生する腫瘍。肺, 口腔, 膀胱などにできる扁平上皮癌に多い。







## 補足事項

- 慢性特発性骨髓線維症 (113頁) も類白血病反応のような末梢血所見になるが, 白血球は腫瘍性に増殖したもので, 厳密には類白血病反応には含まれない。
- 幼若白血球と同時に末梢血に赤芽球がみられれば白赤芽球症 (113頁) といわれる。
- 重症感染症では好中球内に中毒顆粒, 空胞, デーレ小体などを認め, また核の左方移動 (49頁) がみられる。

治療するうえで重要になる

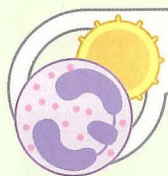
## 類白血病反応の基礎疾患

- 類白血病反応は, 基礎疾患による二次的な反応として起こる。

分類	機序	末梢血
 <b>悪性腫瘍</b>	● がんの骨髓転移	好中球↑, 白赤芽球症 (113頁)
	● G-CSF産生腫瘍	成熟好中球↑
 <b>重症細菌感染症</b>	● 粟粒結核	単球↑, 白赤芽球症
	● 敗血症	好中球↑
 <b>ウイルス感染症</b>	● 伝染性単核症 (56頁)	リンパ球↑
 <b>骨髓線維症 (113頁)</b>	● 白血病に伴うもの以外	好中球↑, 白赤芽球症

- 類白血病反応と CML (104頁) の末梢血所見は類似するが Ph 染色体 (108頁) の有無で鑑別可能である。

● 基礎疾患: underlying disease ● 悪性腫瘍: malignant tumor ● 粟粒結核: miliary tuberculosis ● 敗血症: sepsis ● 白赤芽球症: leukoerythroblastosis ● 転移: metastasis ● 血液骨髓関門: blood-marrow barrier ● 髄外造血: extramedullary hematopoiesis ● 抗甲状腺薬: antithyroid drug ● 抗菌薬: antibacterial ● 消炎鎮痛薬: antiinflammatory and analgesic drug ● 咽頭: pharynx ● 扁桃: tonsil ● 白苔: fur ● 潰瘍: ulcer ● 咽頭痛: throat pain



D70

# 無顆粒球症

監修  
西村真一郎

## intro.

顆粒球、特に好中球が著しく減少し、通常好中球数が500/ $\mu$ L以下となった状態のことである。赤血球・血小板数は正常である。原因として抗甲状腺薬、抗菌薬、消炎鎮痛薬などの薬剤性が最も多い。

## MINIMUM ESSENCE

agranulocytosis

- ① 抗甲状腺薬などの薬剤を使用中、  
(薬剤が原因になりやすい)
- ② 39～40℃におよぶ高熱(重症感染症様)、  
咽頭、扁桃に白苔を伴う潰瘍があり、  
強い咽頭痛、全身衰弱感などをきたし、  
(急性細菌感染症)
- ③ 末梢血でWBC↓↓、赤沈は亢進、(※赤血球、血小板数は正常)  
骨髓でも骨髓球系↓↓(回復期↑↑)がみられたとき、  
→ 無顆粒球症 を考える。

**治療** 早期発見、原因薬剤の即時中止が最重要！

1. 原因薬剤の中止
2. 抗菌薬
3. G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)
4. 必要なら無菌室に収容

## 補足事項

- 感染症を発症していなければ、感染予防が重要である。
- 起因菌がわかるまではスペクトラムの広い抗菌薬を用いる。
- 副腎皮質ステロイドによる治療は、敗血症性ショックや咽頭腫脹が著しい場合に限った方がよい。
- 無顆粒球症には薬剤が原因となる薬剤性無顆粒球症の他に、先天性、他の血液疾患に伴うものなどがある。

薬剤によるものが多い

## 原因

- 無顆粒球症は薬剤に対するアレルギーや薬剤そのものの作用により生じることが多い。
- 原因薬剤は多岐にわたるが、抗甲状腺薬(vol.3:174頁)、抗菌薬、消炎鎮痛薬の頻度が高い。
- 無顆粒球症が疑われたら、原因薬剤を中止することが大切である。



好中球減少でリスクが高まる

## 感染症の合併

- 無顆粒球症では、顆粒球、特に好中球の数が激減するため、重篤な感染症のリスクが高まる。
- 感染症を発症すると発熱や咽頭痛を呈し、敗血症に至ることもある。



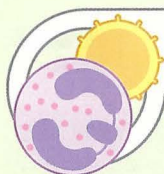
● 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF): granulocyte-colony stimulating factor leukemia  
● フィラデルフィア染色体(Ph染色体): Philadelphia chromosome

● 慢性骨髄性白血病(CML): chronic myelogenous leukemia  
● 白血球(WBC): white blood cell

白血球の異常

類白血病反応／無顆粒球症





B27.9

# 伝染性単核(球)症

監修  
西村真一郎

## intro.

EBウイルス(<sup>エプスタイン</sup>Epstein-<sup>バー</sup>Barr virus)がB細胞に感染することで発症する疾患である。**発熱**、**全身リンパ節腫脹**、**末梢血中の異型リンパ球増加**を特徴とする。一般的に**唾液**を介して感染するので**kissing disease**ともいわれる。

## MINIMUM ESSENCE

IM ; infectious mononucleosis

### ① 10～20歳代で

〈若年者〉

### ② 発熱(38℃以上)

**全身リンパ節腫脹**(特に**頸部**)、**咽頭痛**(咽頭炎、白苔を伴う扁桃腫大)、  
ときに**発疹**(皮膚、**口蓋の紅斑**)、**肝脾腫**を認め、

### ③ WBC ↑↑ (特に**異型リンパ球**の増加)、

**AST・ALT ↑**、**ALP・γ-GTP ↑**、**LDH ↑**、

〈肝機能障害〉

Paul-Bunnell反応(+) (異種血球凝集抗体の判定、日本では(-)が多い)、  
がみられるとき、

➔ **伝染性単核(球)症** を考える。

● 確定診断は、EBウイルス抗体価の測定により行う。

**抗VCA-IgM抗体**、**抗VCA-IgG抗体**、**抗EBNA抗体**などを測定する。

**治療** 重篤な合併症がない限り、基本的に安静と対症療法が主体となる。

● 細菌感染合併が考えられる場合には、ペニシリン系以外の抗菌薬を使用する。

※**ペニシリン系(アンピシリン、アモキシシリン)は皮疹を生じさせるため禁忌。**

## 補足事項

- EBウイルスは3歳までに約80%が初感染を受けるが不顕性感染に終わることが多い。思春期になりEBウイルスに初感染を起こすと伝染性単核症を発症しやすい。
- サイトメガロウイルス感染症でも伝染性単核症様の症状や所見を呈することがあるが、EBウイルスに比べ一般に軽度である。
- EBウイルスがB細胞ではなく、T細胞やNK細胞に感染することにより、伝染性単核症様の症状が持続するものを慢性活動性EBウイルス感染症といい、蚊刺にアレルギー反応を示す特徴を有している。

## Words & terms

ポール バンネル  
Paul-Bunnell反応  
(56頁)

ヒツジの赤血球を凝集させるIgM抗体が伝染性単核症患者の血清中に出現することを利用した補助診断法。ただし、わが国で見られる伝染性単核症ではPaul-Bunnell反応が陽性になることが少なく、診断的価値に乏しい。

上咽頭癌 (58頁)

わが国では比較的まれながんであり、東南アジア地域に多くみられる。発がんにはEBウイルスの関与が考えられている。組織型は未分化癌が多く、放射線治療が第一選択となることが多い。

● 全身リンパ節腫脹: systemic lymph node swelling ● 異型リンパ球: atypical lymphocyte ● 唾液: saliva ● 頸部リンパ節腫脹: cervical lymph node enlargement ● 咽頭炎: pharyngitis ● 扁桃炎: tonsillitis ● 発疹: eruption ● 口蓋: palate ● 紅斑: erythema ● 肝脾腫: hepatosplenomegaly ● 抗体価: antibody titer ● 対症療法: symptomatic therapy ● 初感染: primary infection ● 不顕性感染: inapparent infection ● 眼瞼浮腫: palpebral edema ● 伝播: transmission

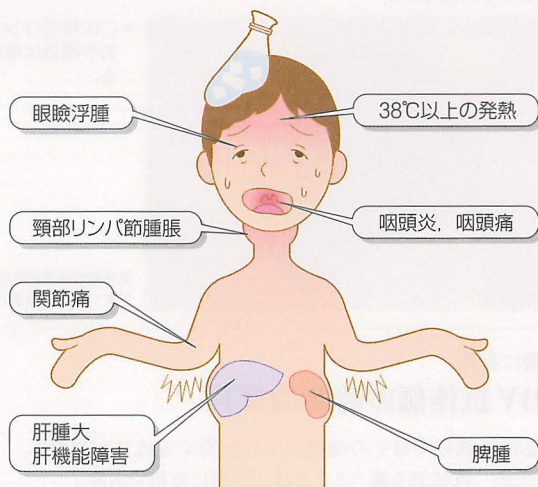
## キスでうつる 感染経路

- 伝染性単核症はEBウイルスの初感染により発症する。
- 主な感染経路は接吻であり、唾液中に含まれるEBウイルスが経口的に感染する。
- 幼少期に初感染を受けた場合は不顕性感染に終わることが多い。



## 全身性の著明な炎症反応がみられる 症状

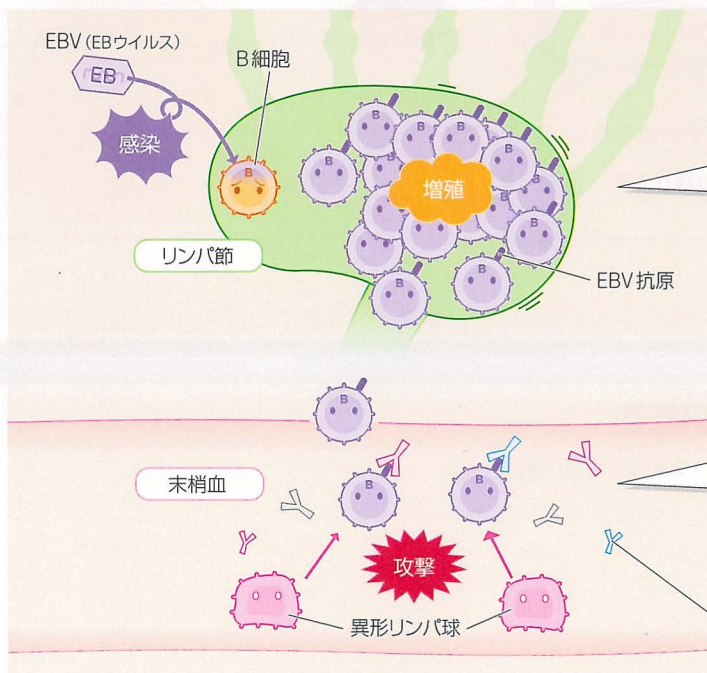
- 伝染性単核症の症状には以下のようなものがある。



- 上記の症状は通常1～3ヵ月で鎮静化し、治癒する。
- 伝染性単核症の症状には発熱や咽頭痛など急性細菌性咽頭扁桃炎と類似している点があるが、広範囲のリンパ節腫脹や、肝機能障害(AST・ALT↑)などにより鑑別する。

## 感染したB細胞が増殖する 病態生理

- 人に伝播したEBウイルスは、リンパ節でB細胞に感染する。
- EBウイルス感染B細胞は増殖し、免疫応答をひき起こす。



### EBV感染B細胞の増殖

- EBVはB細胞上のCD21を介し感染する。
- 感染したB細胞は増殖し、また、反応性にT細胞も増えるため、リンパ節は腫脹する。

### 異型リンパ球の出現

- B細胞上のEBV抗原を認識した細胞傷害性T細胞(53頁)やNK細胞(53頁)が増殖し、異型リンパ球として現れ、B細胞を攻撃し、強い炎症反応を引き起こす。
- 形質細胞によってEBV抗原に対する抗体が産生される。

- 抗VCA-IgM抗体
- 抗VCA-IgG抗体
- 抗EBNA抗体など

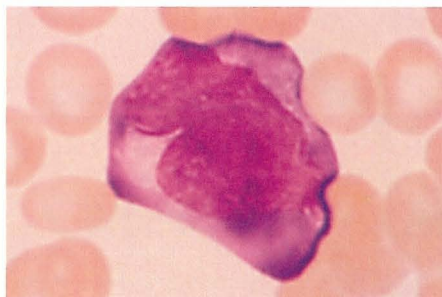
● 白血球(WBC): white blood cell ● アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST): aspartate aminotransferase ● アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT): alanine aminotransferase ● アルカリホスファターゼ(ALP): alkaline phosphatase ● ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ( $\gamma$ -GTP): gamma glutamyl transpeptidase ● ウイルスカプシド抗原(VCA): viral capsid antigen ● EBNA: Epstein-Barr virus nuclear antigen



T細胞やNK細胞に由来する

## 異型リンパ球

末梢血塗抹標本



- 伝染性単核症では、末梢血中に異型リンパ球が出現する。

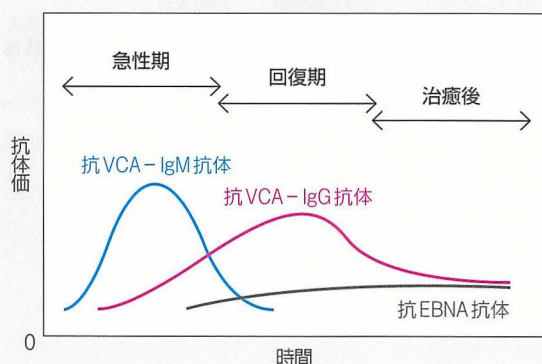
● この異型リンパ球は、N/C比が小さく、核小体はみられない。核の形態や構造は単球に類似しているが、起源はT細胞もしくはNK細胞である。

医療情報科学研究所 編、木口 英子：伝染性単核症：イヤーノート・アトラス第3版：メディックメディア：H-13、2007

診断に有用

## EBV抗体価の時間的推移

- 伝染性単核症ではその病期により出現する抗体が異なる。そのため、抗体価を調べることは、診断に有用である。



- 伝染性単核症の急性期では、抗VCA-IgM抗体価が高く、抗EBNA抗体が陰性というパターンをとりやすい。
- 抗VCA-IgG抗体、抗EBNA抗体は感染後生涯陽性であり、過去の感染を示唆する指標となる。

ペニシリン系抗菌薬は禁忌

## 伝染性単核症患者のアレルギー反応

- 伝染性単核症の患者にペニシリン系抗菌薬（アンピシリン、アモキシシリン）を投与すると、アレルギー反応として高率に皮疹を生じさせてしまうため、これらの薬剤は禁忌とされている。

  
アンピシリン

  
アモキシシリン



## Supplement

### EBウイルスと関連のある疾患

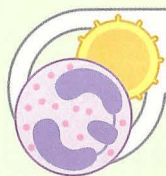
- EBウイルスは伝染性単核症以外にも、様々な疾患の発症に関連がある。

#### EBウイルス関連疾患

- 伝染性単核症
- Burkittリンパ腫/白血病 (127頁)
- Hodgkinリンパ腫 (120頁)
- 血球貪食症候群 (次頁)
- 上咽頭癌

など

● 異型リンパ球：atypical lymphocyte ● 核小体：nucleolus ● 抗体価：antibody titer ● ペニシリン：penicillin ● 禁忌：contraindication ● アンピシリン：ampicillin ● アモキシシリン：amoxicillin ● アレルギー反応：allergic reaction ● 上咽頭癌：nasopharyngeal carcinoma ● 組織球：histiocyte ● サイトカイン：cytokine ● 肝脾腫：hepatosplenomegaly ● 汎血球減少：pancytopenia ● 凝固異常：coagulopathy ● 免疫抑制療法：immunosuppressive therapy



D76.3  
D76.0

# 組織球増殖症

監修  
西村真一郎

## intro.

組織球とは、マクロファージや<sup>ランゲルハンス</sup>Langerhans細胞など骨髄由来の単球が組織に定着したもののこと(50頁)をいう。これらの機能亢進や増殖が起こる疾患群を組織球増殖症という。

## 血球貪食症候群

## intro.

何らかの原因により活性化されたT細胞が過剰にサイトカインを産生し、**高サイトカイン血症**になることで、**高熱**、**肝脾腫**、**汎血球減少**、**凝固異常**などを呈する。また、過剰なサイトカインによりマクロファージが活性化され、**自己の血球を貪食**する。

## MINIMUM ESSENCE

HPS ; hemophagocytic syndrome

- ① **悪性リンパ腫**や**ウイルス感染**(特に**EBウイルス**)のある患者に、
  - ② 持続する**高熱**、**肝脾腫**、**汎血球減少**、肝機能障害、DICなどがみられ、
  - ③ **LDH ↑**、**フェリチン ↑↑↑**、可溶性IL 2受容体↑↑、TG ↑、
  - ④ 骨髄やリンパ節で、マクロファージによる**血球貪食像**がみられるとき、
- **血球貪食症候群** を考える。

**治療** 免疫抑制療法や化学療法などを組み合わせて行う。

## 補足事項

- 血球貪食症候群は別名、血球貪食リンパ組織球症(HLH)といわれる。
- 血球貪食症候群は家族性にみられるものと、悪性リンパ腫やウイルス感染が引き金となって起こる二次性のものがあり、家族性のものは予後不良で造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。
- 悪性リンパ腫に先行して起こるものをリンパ腫関連血球貪食症候群(LAHS)という。またウイルス感染が先行するものをウイルス関連血球貪食症候群(VAHS)という。

## Words & terms

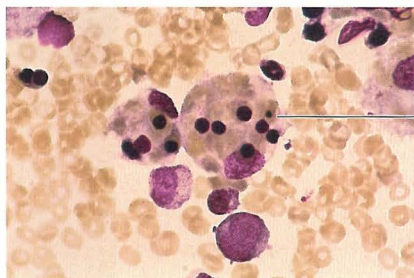
**可溶性IL-2受容体** (59頁)  
インターロイキン(IL) 2はT細胞の分化、増殖に重要なサイトカインであるが、その受容体の細胞外ドメインの一部が血清中に遊離したもの。種々の疾患で増加し、非Hodgkinリンパ腫や成人T細胞白血病/リンパ腫の経過観察、寛解のフォローの指標として有用である。間質性肺炎、血球貪食症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなどの炎症性疾患でも高値を呈する。

**パーフォリン** (60頁)  
細胞傷害性T細胞やNK細胞が細胞内に有する蛋白質で、標的細胞に対し放出され、細胞膜に孔を開け、破壊に導く作用を有する。

## 活性化マクロファージによる 血球貪食像

- 血球貪食症候群では、活性化されたマクロファージによる血球貪食像がみられる。

骨髄血塗抹標本



赤血球、赤芽球を貪食したマクロファージ

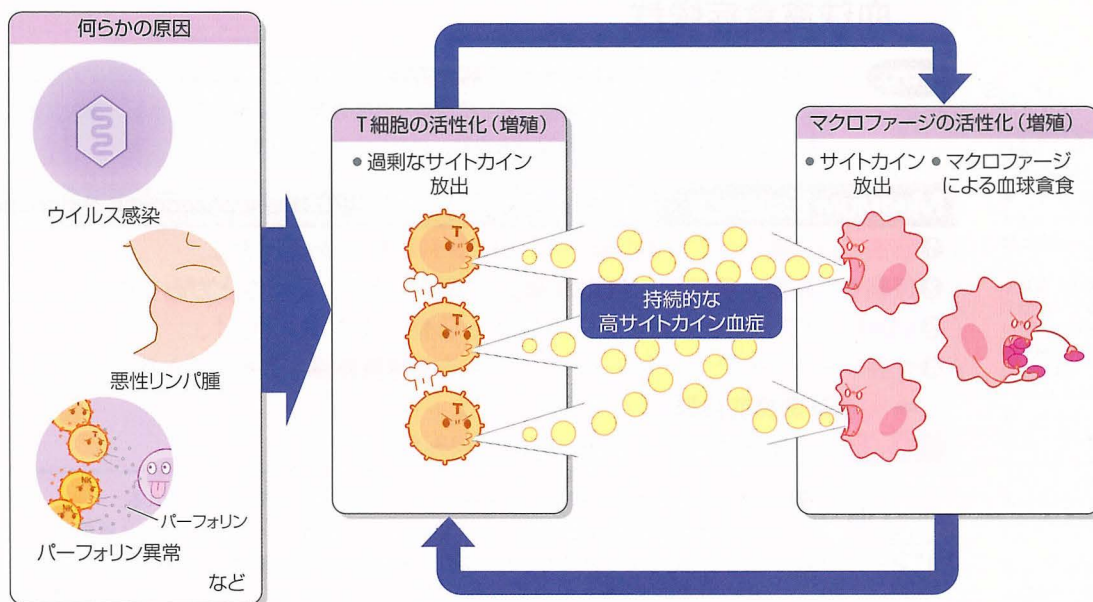
医療情報科学研究所 編、西村 純二：血球貪食症候群：イヤーノート・アトラス第3版：メディックメディア：G-33、2007

● ウイルスカプシド抗原(VCA) : viral capsid antigen ● EBNA : Epstein-Barr virus nuclear antigen ● 血球貪食症候群(HPS) : hemophagocytic syndrome ● 播種性血管内凝固(DIC) : disseminated intravascular coagulation ● 血球貪食リンパ組織球症(HLH) : hemophagocytic lymphohistiocytosis ● リンパ腫関連血球貪食症候群(LAHS) : lymphoma-associated hemophagocytic syndrome ● ウイルス関連血球貪食症候群(VAHS) : virus-associated hemophagocytic syndrome



## 高サイトカイン血症 病態

- 血球貪食症候群 (HPS) では、何らかの原因で活性化されたT細胞などによる、過剰なサイトカインの分泌が起こる。
- 過剰なサイトカインによって、マクロファージが活性化され自己の血球を貪食する。また、さらなるサイトカインの放出が起こる。
- 結果として、高サイトカイン血症に至り、高熱、肝脾腫、汎血球減少といった所見を呈するようになる。



- 家族性(一次性)HPSの原因としてはパーフォリン遺伝子の異常が、二次性HPSの原因としてはウイルス感染(特にEBウイルス(58頁))や悪性リンパ腫が多い。

# Langerhans細胞性組織球症

## intro.

本来は皮膚に存在しているLangerhans細胞がモノクローナルに増殖し、多臓器に浸潤する疾患。小児に好発し、病変は骨と皮膚に多い。

## MINIMUM ESSENCE

LCH : Langerhans cell histiocytosis

① 10歳以下の小児で、

② 骨痛、皮疹、

〈骨・皮膚病変が多い〉

呼吸器症状、肝腫大、眼球突出、尿崩症などがみられ、

③ 骨X線でpunched out lesionがみられたとき、

〈骨融解病変〉

➡ Langerhans細胞性組織球症を疑う。

- 確定診断は、病変部生検の免疫染色でS100またはCD1a陽性所見、電顕でBirbeck顆粒の証明。

## 治療

1. 予後良好な限局性病変には経過観察。
2. 多発性病変ならば多剤併用化学療法や免疫抑制療法。

## 補足事項

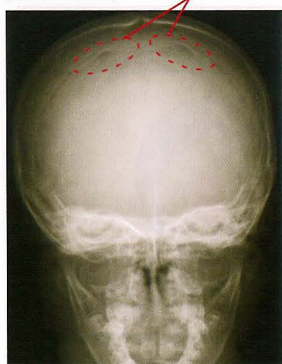
- LCHはかつてヒストサイトーシスXとよばれ、臨床的に好酸球形肉芽腫、Hand-Schüller-Christian病、Lettere-Siwe病の3病型に分けられていた。
- LCHは限局型(SS型)と多発型に分けられ、多発型はさらに、一種類の臓器に多発性病変を形成するSM型と、様々な臓器に浸潤するMM型に分けられている。
- SS型は好酸球形肉芽腫に、SM型はHand-Schüller-Christian病に、MM型はLettere-Siwe病にそれぞれ相当する。
- 本症はEwing肉腫などの原発性骨腫瘍と鑑別が必要になる場合がある。

多くみられるのはpunched out lesion

## Langerhans細胞性組織球症の病変

- Langerhans細胞性組織球症ではLangerhans細胞が様々な臓器に浸潤し、その浸潤臓器によって様々な症状を示す。中でも最も多いのは骨病変であり、次いで皮膚病変が多くみられる。

### 骨病変



punched out lesion

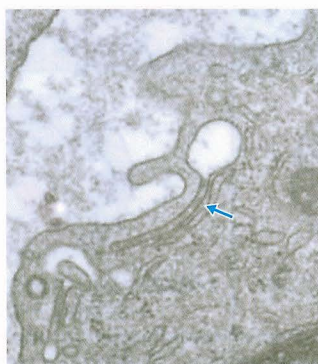
- 骨融解病変がみられる

Langerhans細胞に特異的な顆粒

## Birbeck顆粒

- Langerhans細胞には、ラケット状のBirbeck顆粒があり電子顕微鏡で確認できる。
- この顆粒は正常、異常を問わずLangerhans細胞中にみられる。

### 電顕像



写真提供：田内 久道

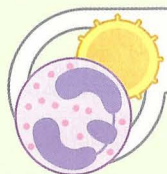
## Words & terms

S100

(61頁)

カルシウム結合蛋白質の1つ。中枢神経細胞では神経膠細胞、末梢神経組織ではシュワン細胞などに認められる。神経組織以外にも軟骨細胞や脂肪細胞、色素細胞、汗腺および乳腺の筋上皮細胞や腺細胞、皮膚のLangerhans細胞、腎尿管やリンパ節の樹状細胞などに広く分布している。これらの細胞の免疫組織化学的指標となり、腫瘍診断に応用されている。



D71  
E70.3

# 白血球機能異常症

監修  
西村真一郎

## intro.

白血球機能異常症とは、粘着能、遊走能、貪食能、殺菌能などの機能のうちのいずれか、または複数に障害があり、白血球機能が低下している疾患である。先天性のものが多く、幼少期から細菌、真菌感染症などを繰り返す。

## 慢性肉芽腫症

## intro.

好中球などの食細胞が**活性酸素を産生できない**ことによる殺菌能障害のため、反復性の重度の感染症をきたす。**伴性劣性遺伝**が多いため、**男児**に多い。

## Words & terms

### NBT 色素還元検査

(62頁)

NBT は黄色、可溶性だが、活性酸素によって青色、不溶性に還元されるという性質を利用した検査。

### ST 合剤

(62頁)

抗菌薬のトリメトプリムとサルファ剤のスルファメトキサゾールを1:5の割合で配合した抗菌薬。

## MINIMUM ESSENCE

CGD : chronic granulomatous disease

- ① **男児**で、
- ② 生後数カ月以内に始まる**反復性の重症化膿性感染症**をきたし、
- ③ 末梢血好中球を用いたNBT 色素還元検査で、  
**NBT 色素還元陽性細胞が著減**しているとき、  
➡ **慢性肉芽腫症**と診断する。

(伴性劣性遺伝が多い)

## 治療

1. ST 合剤、抗真菌薬投与による感染予防
2. インターフェロン $\gamma$
3. 造血幹細胞移植



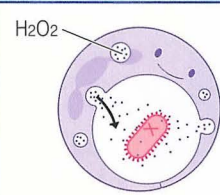
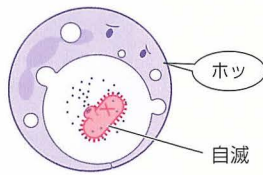
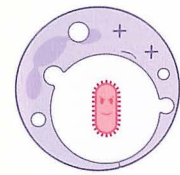
## 補足事項

- 慢性肉芽腫症ではNADPH オキシダーゼが先天的に欠損しているため活性酸素が産生できない。
- 死因としては、侵襲性真菌感染症、特にアスペルギルス症が主なものである。

ブドウ球菌、大腸菌、アスペルギルスなど

## カタラーゼ陽性菌が起炎菌の主体

- 本症の好中球は、殺菌作用の中心を担う活性酸素 ( $H_2O_2$  など) の産生に欠陥がある。このため貪食した菌を殺菌できず、易感染性を示す。
- しかし、貪食した菌が  $H_2O_2$  を産生でき、尚かつカタラーゼ陰性菌の場合、菌は自らが産生する  $H_2O_2$  により殺菌される。
- つまり、本症の起炎菌となるのは  $H_2O_2$  を産生できない菌や、産生することはできるが分解できるカタラーゼ陽性菌である。

正 常	慢性肉芽腫症患者	
	$H_2O_2$ を産生できるカタラーゼ陰性菌	カタラーゼ陽性菌
 <p><math>H_2O_2</math></p> <p>● 菌は好中球の <math>H_2O_2</math> により殺菌される。</p>	 <p>ホッ</p> <p>● 菌は自らのもつ <math>H_2O_2</math> により殺菌される。 (溶連菌、肺炎球菌など)</p>	 <p>● <math>H_2O_2</math> がなく、菌は殺菌されない。 (ブドウ球菌、大腸菌、アスペルギルスなど)</p>

- カタラーゼは活性酸素の分解酵素で、この酵素をもつカタラーゼ陽性菌は自らが産生した  $H_2O_2$  を分解することができる。

● 活性酸素 : reactive oxygen species ● 伴性劣性遺伝 : sex-linked recessive inheritance ● 化膿性感染症 : suppurative infection  
 ● 抗真菌薬 : antifungal ● アスペルギルス : Aspergillus ● ブドウ球菌 : staphylococcus ● 大腸菌 : E.coli ● カタラーゼ陽性菌 : catalase-positive microorganism  
 ● 溶連菌 : hemolytic streptococcus ● 肺炎球菌 : pneumococcus ● 脱顆粒 : degranulation ● 易感染性 : susceptibility to infection ● 常染色体劣性 : autosomal recessive

## Chédiak-Higashi 症候群

### intro.

先天的に好中球の運動能と脱顆粒に障害があるため、易感染性を示す。顆粒形成に障害があるため、顆粒を有する全ての細胞に巨大顆粒が存在する。常染色体劣性遺伝疾患である。予後は不良であり、多くは小児期に死亡する。

### MINIMUM ESSENCE

CHS ; Chédiak-Higashi syndrome

- ① 小児で、
- ② 部分的白子症や赤毛、羞明、色素沈着低下があり、〈メラノサイト内顆粒異常〉
- ③ 易感染性を示し、〈好中球機能異常〉
- ④ 末梢血で顆粒を有する全ての血球に巨大顆粒を認めるとき、  
→ Chédiak-Higashi 症候群 を考える。

### 治療

1. 感染症対策
2. 造血幹細胞移植

### 補足事項

- 本症では歩行障害や末梢神経障害を呈することがある。
- 造血幹細胞移植が成功すれば、易感染性は改善されるが白子症や神経障害は改善されない。
- 本症では細胞傷害性T細胞(CTL)やNK細胞にも機能障害が認められ、EBウイルス感染による血球貪食症候群が起り、死因となることが多い。根本治療は造血幹細胞移植となる。

## Supplement

### その他の白血球機能異常症

- 白血球機能異常症には、慢性肉芽腫症、<sup>チェディアック</sup>Chédiak-Higashi<sup>ヒガシ</sup>症候群以外にも以下のような疾患がある。

疾患名	白血球粘着異常(不全)症	ミエロペルオキシダーゼ(MPO)欠損症
遺伝形式	● 常染色体劣性	● 常染色体劣性(MDSなどに続発することもある)
障害機序	● 接着分子である $\beta_2$ インテグリンの欠損	● MPO(71頁)の完全または部分欠損
機能異常	● 粘着能 ● 遊走能 ● 貪食能	● 殺菌能
臨床所見	● 化膿性感染反復 ● 臍帯脱落遅延	● 無症状～軽度の易感染性
検査所見	● 好中球数著増 (循環プールから辺縁プールへの移動ができない)	● 好中球のMPO染色陰性～弱陽性
治療	● 感染症対策 ● 造血幹細胞移植	● 特別な治療は不要

● 慢性肉芽腫症(CGD) : chronic granulomatous disease   ● NBT : nitroblue tetrazolium   ● ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH) : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate   ● チェディアック-東症候群(CHS) : Chédiak-Higashi syndrome   ● 細胞傷害性T細胞(CTL) : cytotoxic T lymphocyte   ● ミエロペルオキシダーゼ(MPO) : myeloperoxidase



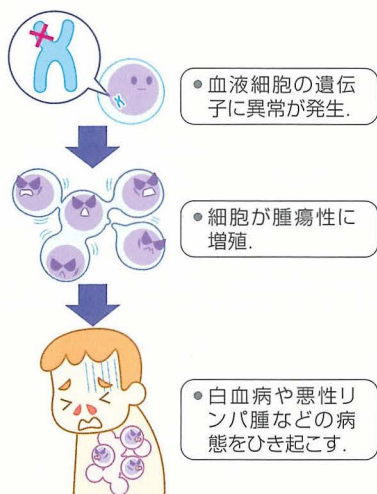
## 造血器腫瘍総論

監修  
神田 善伸

## 血液のがん

## 造血器腫瘍とは

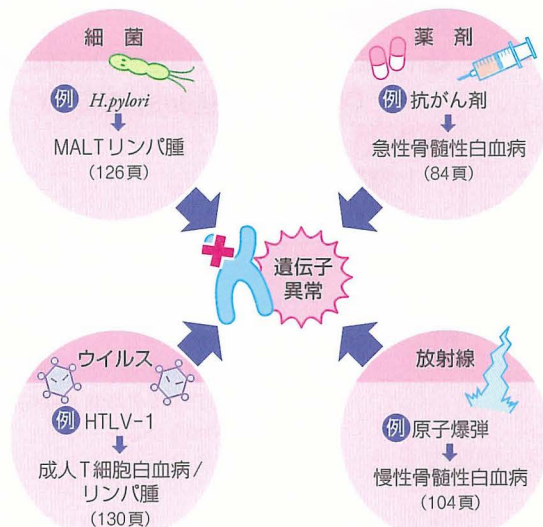
- 造血器腫瘍とは、血液細胞が腫瘍化し、増殖する疾患である。
- 血液細胞に遺伝子異常が生じ、腫瘍性増殖をきたした結果、白血病や悪性リンパ腫などの病態をひき起こす。



## 遺伝子変異の蓄積

## 造血器腫瘍の原因

- 造血器腫瘍の発症は、遺伝子変異の蓄積が原因であり、遺伝子変異には細菌、ウイルス、薬剤、放射線などの関与が考えられている。

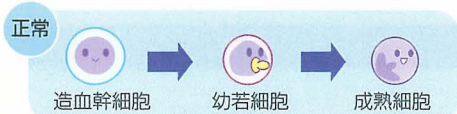


- 以上の他、Down 症候群、Fanconi 貧血 (32頁) などの先天性疾患も造血器腫瘍の発症と関連がある。

## 腫瘍化の段階と分化能の有無による

## 増殖のパターン

- 造血器腫瘍は、血球分化のどの段階で腫瘍化するのか、また、腫瘍化した細胞に分化能があるのかどうかによっていくつかの増殖パターンに分けることができる。

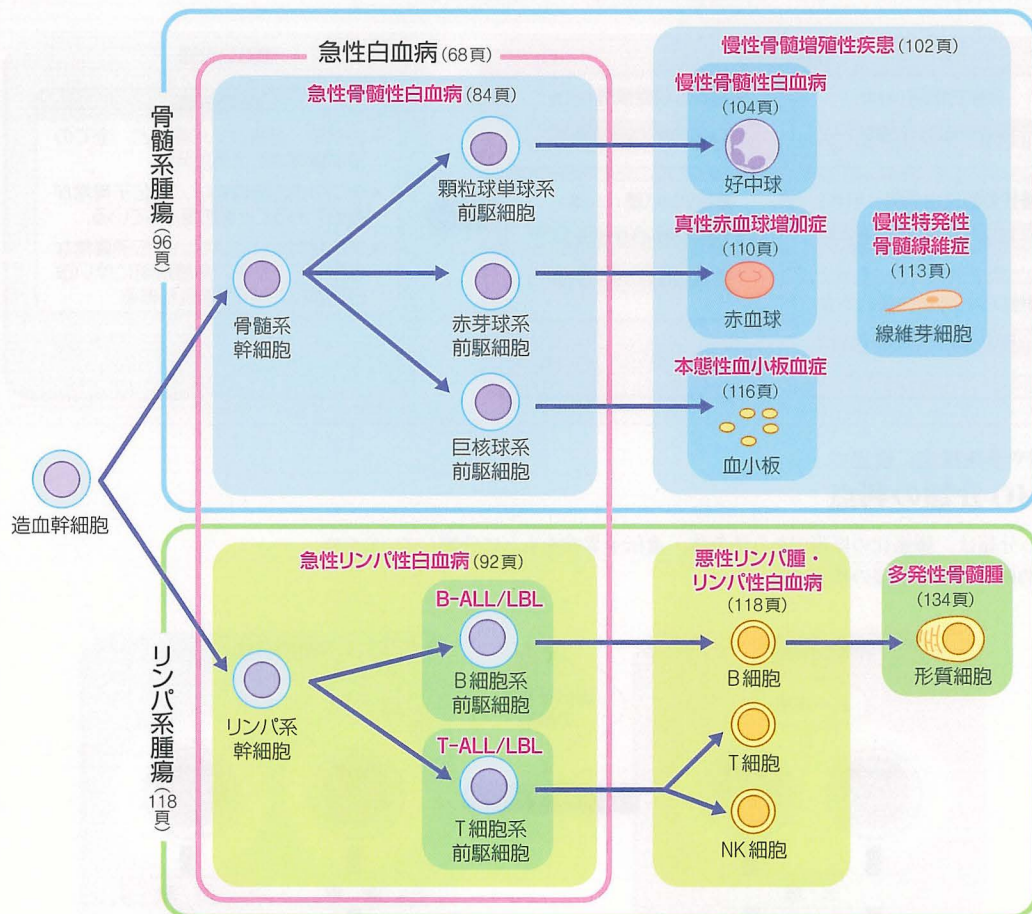


造血器腫瘍の細胞増殖パターン			疾患例
分化能が失われた増殖		●成熟細胞に分化できないので、幼若細胞のみが増殖する。	●急性白血病 (68頁)
分化能が保たれた増殖		●分化は正常なので、幼若細胞、成熟細胞ともに増殖する。	●慢性骨髄増殖性疾患 (102頁)
成熟細胞の腫瘍化		●細胞が成熟した後に腫瘍化するので、成熟細胞のみ増殖する。	●慢性リンパ性白血病 (128頁) ●成人T細胞白血病/リンパ腫 (130頁)

骨髓系とリンパ系に大別される

## 造血器腫瘍の種類

- 造血器腫瘍は増殖する細胞の違いから、骨髓系腫瘍とリンパ系腫瘍に大別され、さらに細かく分類される。
- 急性骨髓性白血病と急性リンパ性白血病は増殖する細胞は異なるが、病態や治療方針が似ているので急性白血病としてまとめて扱う。



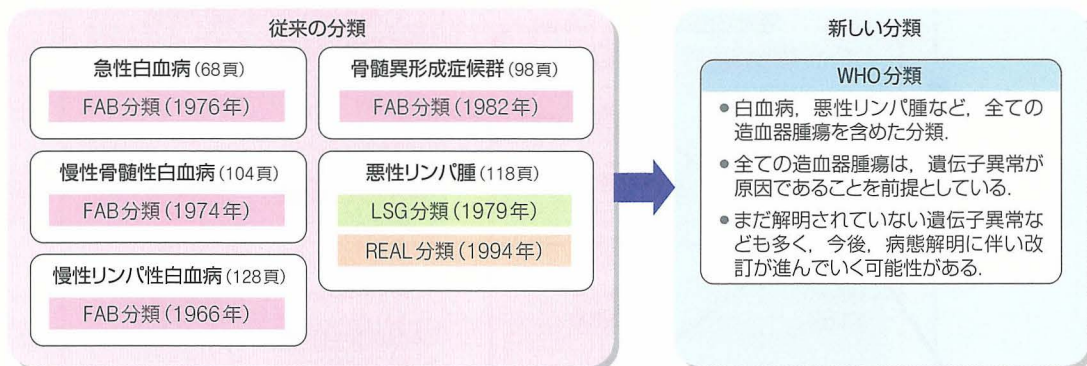
- 骨髓系腫瘍には上記の他に、細胞の異形成が主体となる骨髓異形成症候群 (98 頁) が含まれる。



## 包括的な分類へ

### WHO 分類の登場

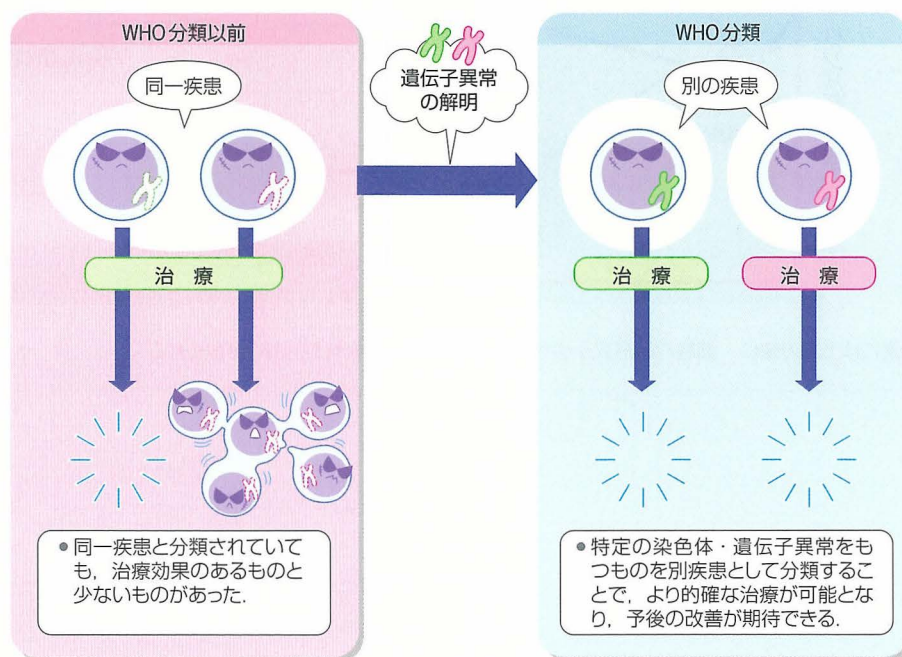
- WHO 分類とは2000年に発表された新しい造血器腫瘍の分類法である。
- WHO 分類が発表される以前は、造血器腫瘍は臨床的な病態別にまとめられ、疾患ごとに異なる分類法が存在していた。
- 一方、WHO 分類では、腫瘍化する細胞の系統や腫瘍化の背景にある染色体・遺伝子異常をもとにして造血器腫瘍を包括的に分類している。つまり、より腫瘍の原因に基づいた分類法となっている。



## 治療や予後推定に役立つ

### WHO 分類の利点

- WHO 分類は、腫瘍化の原因である染色体・遺伝子異常をもとに分類しているため、よりの確な治療や予後の推定に役立つ。



- 例えば、急性前骨髄球性白血病 (88頁) や慢性骨髄性白血病 (104頁) のように腫瘍化の原因となっている遺伝子・染色体異常が明らかになった疾患では、異常遺伝子に関連する物質をターゲットとしたより原因に基づいた治療が行われている。

## 造血器腫瘍のWHO分類

### 慢性骨髄増殖性疾患

- 慢性骨髄性白血病
- 慢性好中球性白血病
- 慢性好酸球性白血病 / 特発性好酸球増加症候群
- 真性赤血球増加症
- 慢性特発性骨髄線維症
- 本態性血小板血症
- 慢性骨髄増殖性疾患, 分類不能型

### 骨髄異形成 / 骨髄増殖性疾患

- 慢性骨髄単球性白血病
- 非定型慢性骨髄性白血病
- 若年性骨髄単球性白血病
- 骨髄異形成 / 骨髄増殖性疾患, 分類不能型

### 骨髄異形成症候群

- 不応性貧血
- 環状鉄芽球を伴う不応性貧血
- 多系統の異形成を伴う不応性血球減少症
- 多系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症
- 芽球増加を伴う不応性貧血
- 骨髄異形成症候群, 分類不能型
- 5q-症候群

### 急性骨髄性白血病

- 特定の遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病
- 多系統の形態異常を伴う急性骨髄性白血病
- 治療関連急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群
- 上記カテゴリー以外の急性骨髄性白血病
- 系統不詳の急性白血病 (急性混合性白血病)

### BおよびT前駆細胞の腫瘍

- B前駆細胞リンパ芽球性白血病 / リンパ腫
- T前駆細胞リンパ芽球性白血病 / リンパ腫

### 成熟B細胞腫瘍

- 慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫
- B細胞性前リンパ球性白血病
- リンパ形質細胞性リンパ腫 / Waldenström マクログロブリン血症
- 脾辺縁帯リンパ腫
- 有毛細胞白血病
- 形質細胞腫瘍
- 節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALTリンパ腫)
- 節性辺縁帯B細胞リンパ腫
- 濾胞性リンパ腫
- マントル細胞リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- 縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞リンパ腫
- 血管内大細胞型B細胞リンパ腫
- 原発性滲出液リンパ腫
- Burkittリンパ腫 / 白血病
- リンパ腫様肉芽腫症

### 成熟T・NK細胞腫瘍

- T細胞性前リンパ球性白血病
- T細胞大顆粒リンパ性白血病
- アグレッシブNK細胞白血病
- 成人T細胞白血病 / リンパ腫
- 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型
- 腸管型T細胞リンパ腫
- 肝脾T細胞リンパ腫
- 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫
- 芽球性NK細胞リンパ腫
- 菌状息肉症 / Sézary 症候群
- 原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖性疾患
- 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
- 末梢性T細胞リンパ腫, 非特定型
- 未分化大細胞型リンパ腫

### Hodgkinリンパ腫

- 結節性リンパ球優位型Hodgkinリンパ腫
- 古典的Hodgkinリンパ腫

- 上記以外にも, 免疫不全症関連リンパ増殖症, 組織球および樹状細胞腫瘍, 肥満細胞症などが造血器腫瘍のWHO分類に含まれる。



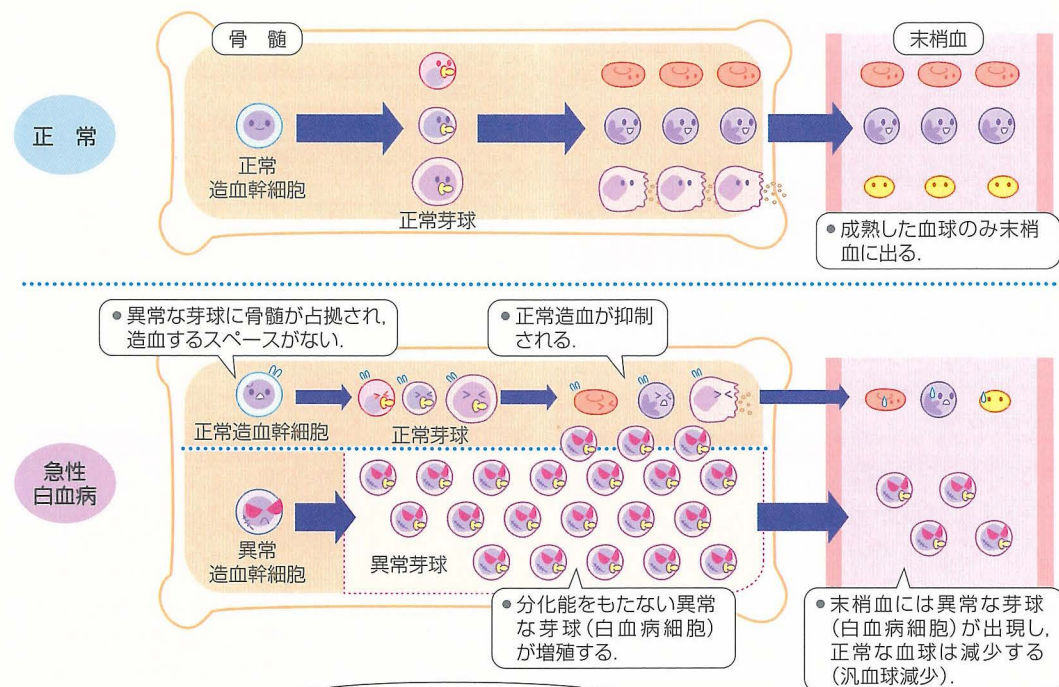
## 急性白血病総論

監修  
神田 善伸

芽球が増殖する

## 急性白血病とは

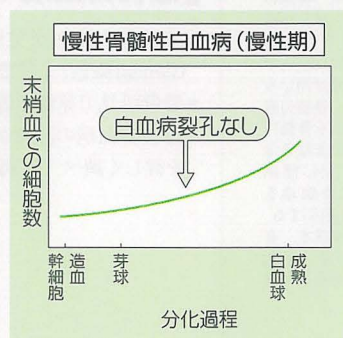
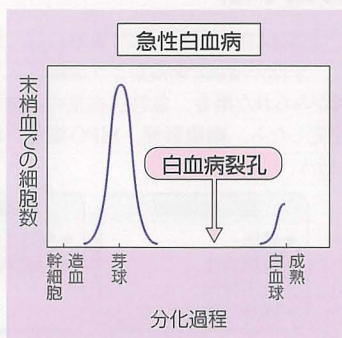
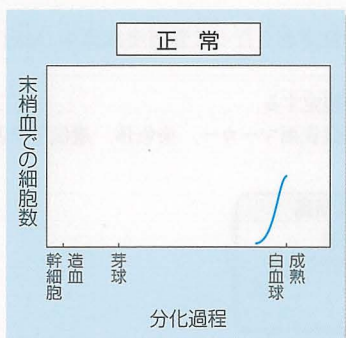
- 急性白血病は造血幹細胞に遺伝子異常が生じ、分化能を失った異常な芽球（白血病細胞）が単クローン性に増殖する疾患である。異常な芽球は末梢血に現れ、白血病裂孔がみられる。
- 骨髄系の細胞が増殖すれば急性骨髄性白血病（AML）、リンパ系の細胞が増殖すれば急性リンパ性白血病（ALL）という。



イラストでは、骨髄芽球、巨核芽球などの未熟な細胞をまとめて正常芽球と表現しました。このように、血球の分化段階において未熟な細胞を芽球と呼びますが、一般的には分化能を失った白血病細胞のことも芽球と呼びます。

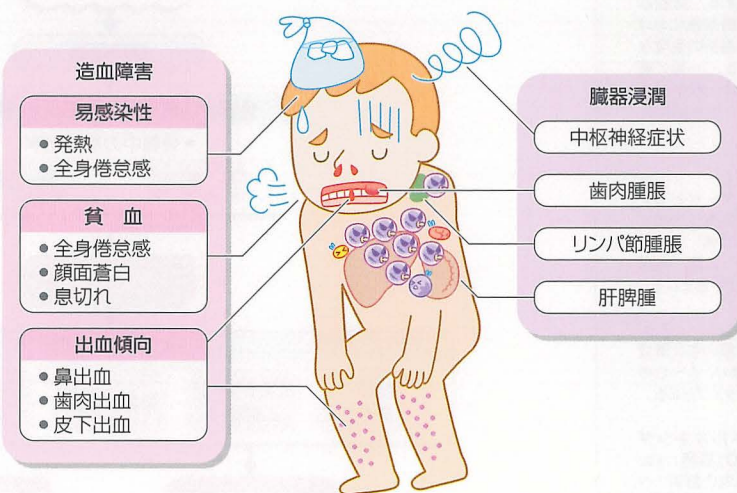
## 末梢血に中間段階の血球がない 白血病裂孔

- 急性白血病は、骨髄で多数の幼若芽球(白血病細胞)が増殖し末梢血にも現れる。そのため、末梢血中では、正常な成熟血球と芽球がみられ中間段階の血球はみられない。この現象を白血病裂孔という。
- 慢性骨髄性白血病(慢性期)では、白血病細胞の成熟は障害されておらず、各分化段階の白血球が末梢血に現れるため、白血病裂孔はみられない(107頁)。



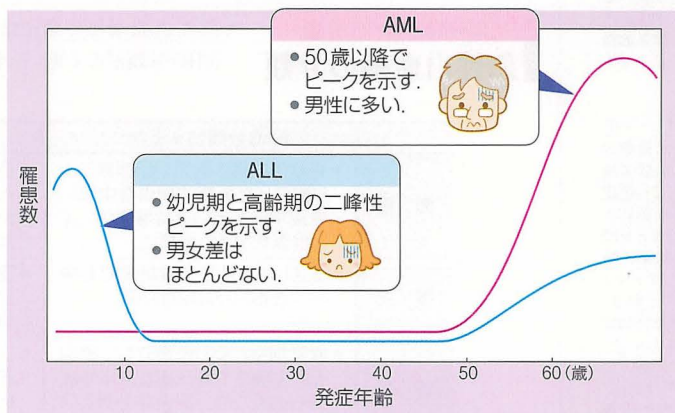
## 造血障害と臓器浸潤によるものがある 急性白血病的症状

- 急性白血病的症状には造血障害によるものと白血病細胞の臓器浸潤によるものがある。
- 造血障害では汎血球減少による貧血、易感染性、出血傾向を呈する。
- 臓器浸潤は全身の臓器に起こりうるが、リンパ節腫脹や肝脾腫などが比較的良好にみられる。
- また、AMLとALLで症状が大きく異なることはない。



## AMLは高齢者に、ALLは小児に多い 急性白血病的疫学

- 急性白血病はどの年齢層にも発症するが、AMLは50歳以上に多く、ALLは10歳未満に多い。





## 急性白血病的分類

## 骨髄穿刺

(70頁)

骨髄穿刺針を用い、骨皮質を貫き先端を骨髄内に進めて、陰圧下で注射器内に骨髄液を吸入する方法。骨髄の検査は血液疾患の診断には必要不可欠である。穿刺部位は成人では肋骨や腸骨が用いられる。皮膚、骨膜の麻酔後、穿刺針を骨髄内に穿刺し内針を抜き注射筒を外套針に接続後、一気に骨髄液を0.2~0.3mL吸引する。穿刺液の塗抹標本、有核細胞数算定、穿刺液組織切片標本を診断に用いる。

## N/C比

(74頁)

核細胞質比。核と細胞質の面積比を示すもので、NC、N:Cなども表記する。細胞診診断や組織診断における良悪性鑑別の重要な指標である。一般に悪性細胞では、核が腫大するので、核細胞質比は大きい。

## リゾチーム

(75頁)

ムラミダーゼともいう。細菌細胞壁を加水分解する酵素。鼻汁、涙、唾液、血清、食細胞などに広く含まれる。

## グリオホリン

(75頁)

赤血球膜の主な構成糖蛋白であり、A~Cの3つのサブタイプがある。

## 血小板ペルオキシダーゼ(PPO)染色

(75頁)

血小板内の酵素(ペルオキシダーゼ)を染色することで、血小板系の細胞の存在を調べる試験。通常のPO染色は顆粒球・単球系細胞のペルオキシダーゼを染色する。

## Down症候群

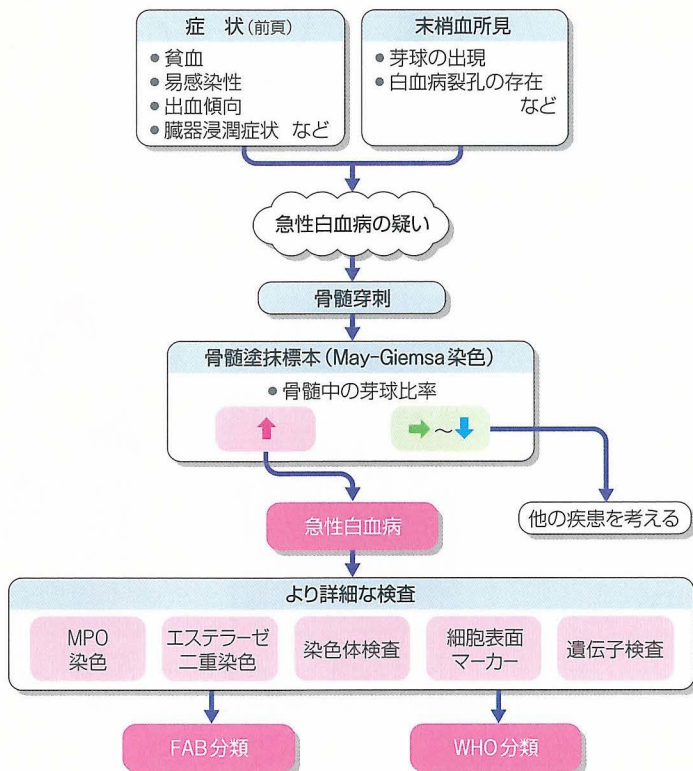
(75頁)

21番染色体長腕のDown症候群発症領域のトリソミーにより発症する、特異的な顔貌と精神発達遅延などを特徴とする先天的染色体異常症候群。21トリソミーによるものが最多。発症頻度は新生児800~1,000人に1人で、母親の加齢で高率となり、40歳で1/100、45歳では1/30の確率となる。

## 芽球比率が重要

## 急性白血病的診断手順

- 症状や末梢血所見から急性白血病が疑われた場合には、骨髄穿刺を行って骨髄塗抹標本(May-Giemsa染色)を作成し、芽球の増加があるかどうか調べる。
- 骨髄所見で芽球の著増がみられた場合、急性白血病的診断が確定する。
- 急性白血病的診断が確定したら、細胞形態、MPO染色、細胞表面マーカー、染色体、遺伝子などを詳しく調べ、鑑別を行う。



## FAB分類とWHO分類

## 急性白血病的分類

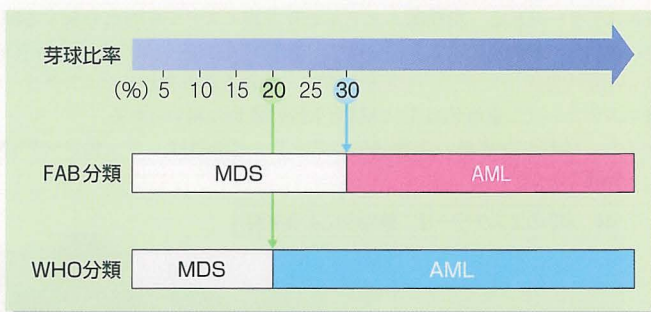
- 急性白血病的分類にはFAB分類が用いられてきたが、現在ではWHO分類が広く用いられるようになった。

	FAB分類(1976年)	WHO分類(2000年)
概 要	● 骨髄塗抹標本を光学顕微鏡により観察した形態的観点を中心に、免疫学的あるいは特殊染色による検査を加えた分類法。	● 白血病を含めた造血器腫瘍は、すべて遺伝子異常を原因とすることを前提にし、形態学的特徴に加え、疾患の原因遺伝子により分類する。
長 所	● コストが低く、一般病院でも施行できるので汎用性が高い。	● 遺伝子変異による正確な予後予測ができ、さらには遺伝子レベルでの治療も期待できる。
短 所	● 異常細胞が同じ形態でも、異なる発生機序や臨床症状を示す症例もあるため、完全な分類とはいえない。	● いまだ未解明な遺伝子異常も多く、原因遺伝子による分類ができないものはFAB分類に頼ることになる。 ● コストが高い。

## FAB分類とWHO分類で異なる

## 芽球比率

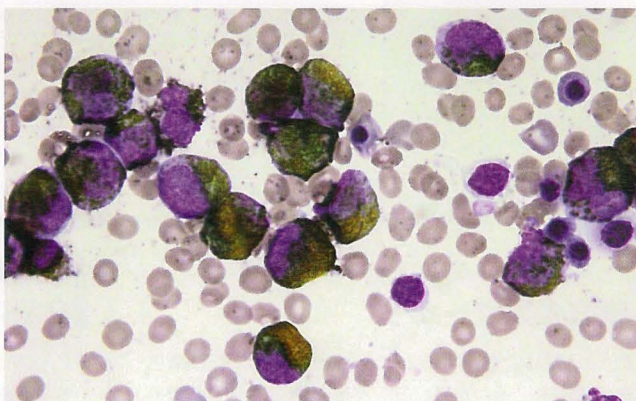
- 急性白血病は、骨髄中あるいは末梢血中の芽球比率により定義される。
- FAB分類においては、芽球比率が30%以上のものを急性白血病と定義する。
- 一方、WHO分類においては、AMLは芽球比率が20%以上のものと定義され、ALLについては明確に定義されていない。
- ALLはWHO分類ではリンパ系腫瘍の1つとして扱われる。慣用的に、腫瘍形成があり骨髄での腫瘍細胞浸潤が25%以下のものをリンパ芽球性リンパ腫 (LBL) [94頁] とよぶことが多いが、ALLとLBLは本質的には同じものである。



## 骨髄系とリンパ系に分ける

## ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 染色

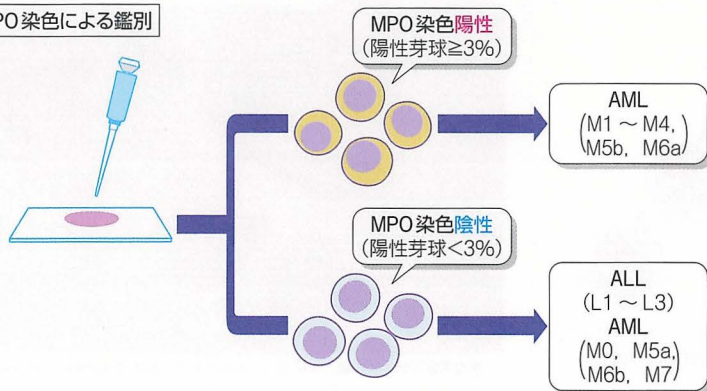
- ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 染色は急性白血病の診断において、白血病細胞が骨髄系かリンパ系かを調べるための重要な検査である。
- MPOとは、好中球の顆粒に含まれる強力な殺菌作用をもつ酵素である。
- 芽球のうち、MPO染色で染まる細胞が3%以上ならば骨髄系、3%未満ではリンパ系とする。
- ただし、M0、M5a、M6b、M7などは骨髄系でありながらMPO染色陰性となる。これらをリンパ系から鑑別するためには、細胞表面マーカーや他の染色法などで調べる必要がある。



写真提供：後藤 明彦

- 黄褐色の顆粒がMPO染色陽性顆粒 (これはAML、M3の症例)。

## MPO染色による鑑別



FAB分類のM0、M5a、M6b、M7はAMLでありながら、MPO染色陰性です。



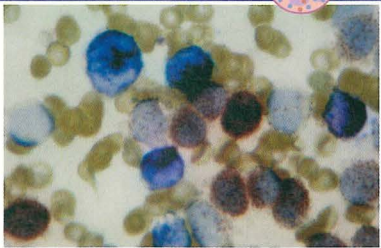
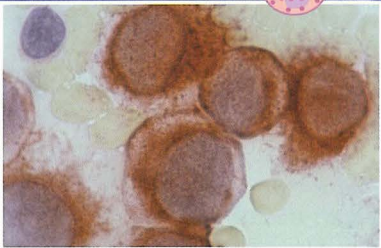


## M4とM5の鑑別に重要

### エステラーゼ二重染色

- エステラーゼとは、脂肪酸エステルや芳香族エステルを加水分解する酵素であり、血球の中に含まれている。
- エステラーゼ染色には大きく分けて、**顆粒球系細胞で陽性となる特異的エステラーゼ染色**と、**単球系細胞などで陽性となる非特異的エステラーゼ染色**があり、両者を組み合わせたエステラーゼ二重染色がよく行われる。
- エステラーゼ二重染色は主にM4とM5の鑑別に用いられる。
- また、単球や巨核球の非特異的エステラーゼ染色は、フッ化ソーダ(NaF)で反応が阻害され、染色が陰性になるという特徴をもつ。

#### M4, M5のエステラーゼ二重染色による鑑別

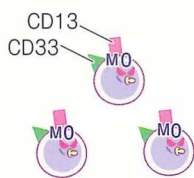
	M 4	M 5
	 <p>医療情報科学研究所 編, 宮腰重三郎: 急性骨髄性白血病 骨髓血塗抹 (エステラーゼ二重染色): イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-18, 2007</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特異的エステラーゼ染色によって<b>青色</b>に染色された<b>顆粒球系細胞</b>と、非特異的エステラーゼ染色によって<b>茶褐色</b>に染色された<b>単球系細胞</b>が混在している。</li> </ul>	 <p>医療情報科学研究所 編, 西村 純二: 急性骨髄性白血病 骨髓血塗抹 (非特異的エステラーゼ染色): イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-19, 2007</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 非特異的エステラーゼ染色によって<b>茶褐色</b>に染色された<b>単球系細胞</b>が大部分を占めている。</li> </ul>
特異的エステラーゼ染色 (クロロアセテート)	+	-
非特異的エステラーゼ染色 (α-ナフチルブチレート)	+	+(ただし, NaF 添加で-)

## M0とM7をリンパ系から鑑別するのに重要

### 細胞表面マーカー

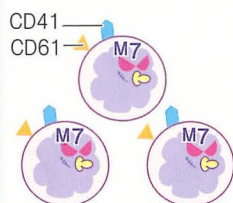
- M0とM7は骨髄系であるにもかかわらず、MPO 染色陰性である。そのため、リンパ系細胞と鑑別するために細胞表面マーカーを調べる必要がある。
- 細胞表面マーカーはM0, M7以外にもあらゆる造血器腫瘍の系統を調べるために重要である。

#### M 0



- 骨髄系マーカー(CD13, CD33)が陽性となる。

#### M 7



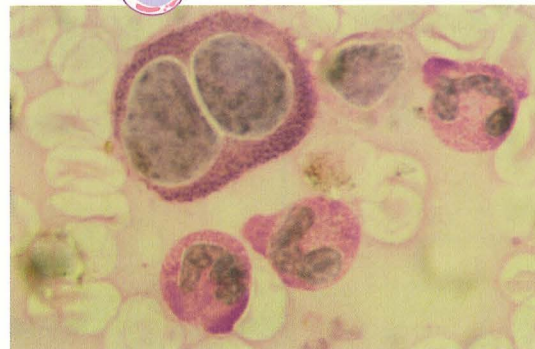
- 巨核球系マーカー(CD41, CD61)が陽性となる。

## M6の異常赤芽球は染まる

### PAS 染色

- PAS 染色を用いると正常な赤芽球では染まらないが、M6や骨髄異形成症候群(98頁)における異常赤芽球は染色されるので鑑別に役立つ。

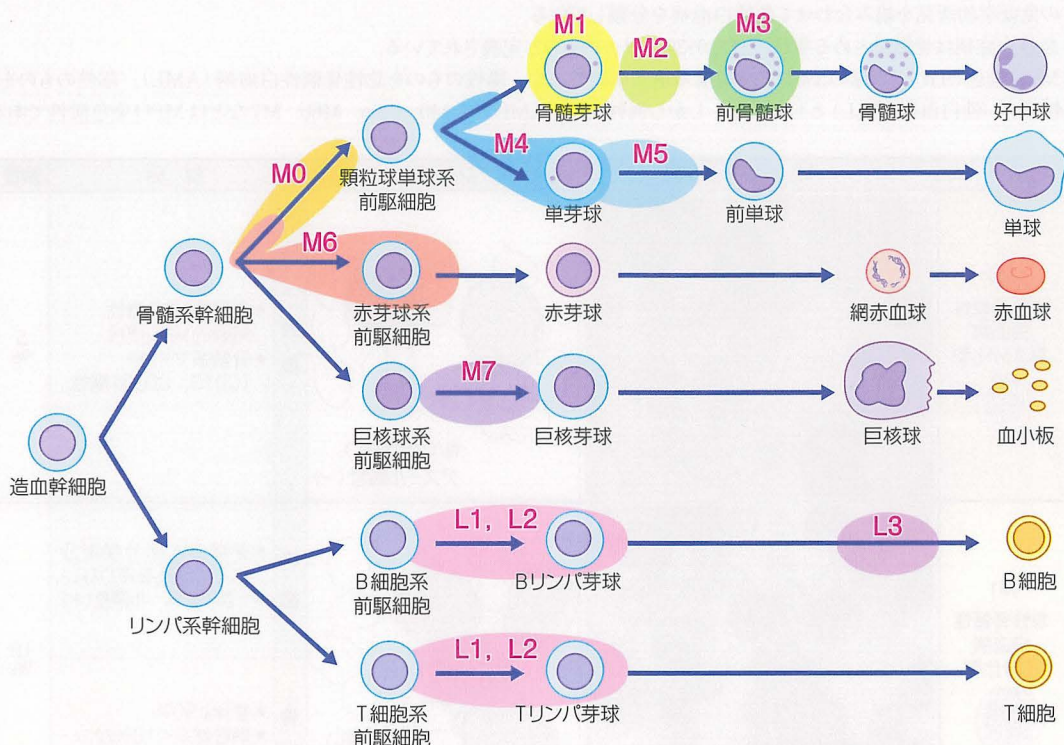
#### M 6



医療情報科学研究所 編, 西村 純二: 急性骨髄性白血病 骨髓血塗抹 (PAS 染色):  
イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-20, 2007

## 増殖する細胞によって分類する FAB分類の全体像

- FAB分類において急性白血病は急性骨髄性白血病 (AML) [84頁] と急性リンパ性白血病 (ALL) [92頁] に大別される。
- さらに AML は M0～M7 の8つに、ALL は L1～L3 の3つに分けられる。



WHO 分類においても重要

## FAB分類における特殊検査のまとめ

- 急性白血病をFAB分類に従って分類するために必要な特殊検査を以下にまとめる。
- WHO分類においても、以下の検査による形態的分類の重要性は薄れていない。

急性白血病のFAB分類		MPO 染色	エステラーゼ染色		PAS 染色	鑑別に有用な細胞表面マーカー
			特異的	非特異的		
AML	M0	—				CD13, CD33
	M1	+				CD13, CD33
	M2	+				CD13, CD33
	M3	+				CD33
	M4	+	+	+		CD13, CD14, CD33
	M5a	—	—	+		CD13, CD14, CD33
	M5b	+				
	M6a	+			+	グリコホリンA, ヘモグロビンA
	M6b	—				
	M7	—				CD41, CD61
ALL	L1	—				B細胞系: CD10, CD19, CD20 T細胞系: CD2, CD3, CD5, CD7
	L2	—				
	L3	—				CD10, CD19, CD20, slg


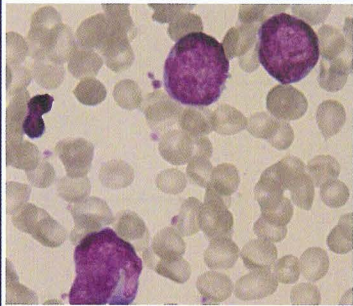
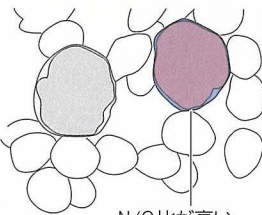

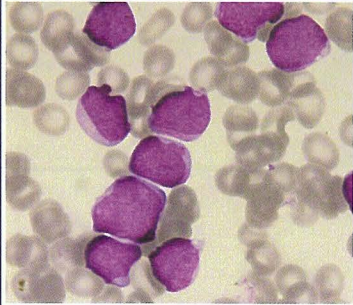
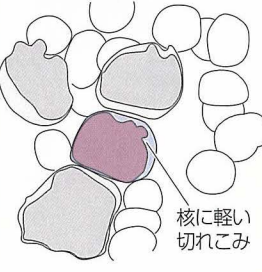

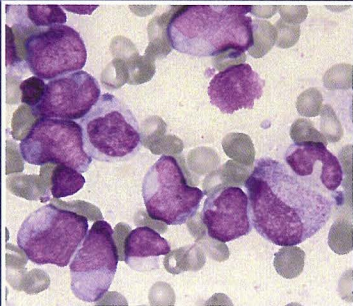
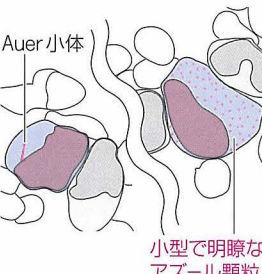

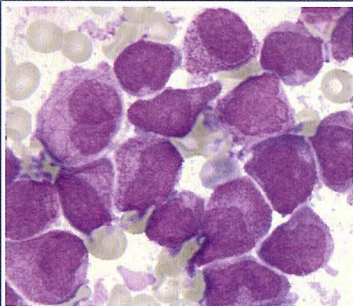

● ミエロペルオキシダーゼ (MPO): myeloperoxidase ● CD: cluster of differentiation ● 過ヨウ素酸シュッフ (PAS): periodic acid Schiff ● フランス-アメリカ-イギリス (FAB): French-American-British ● 急性骨髄性白血病 (AML): acute myeloid leukemia ● 急性リンパ性白血病 (ALL): acute lymphoblastic leukemia ● 細胞表面免疫グロブリン (slg): cell-surface immunoglobulin



M0～M7の8つに分類する

## AMLのFAB分類


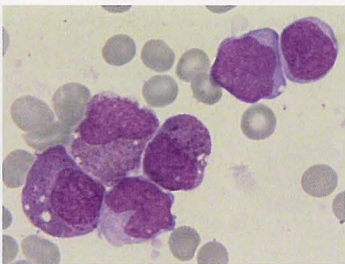
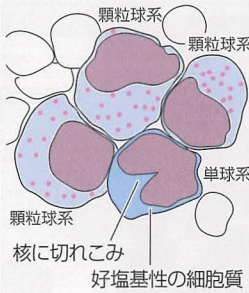

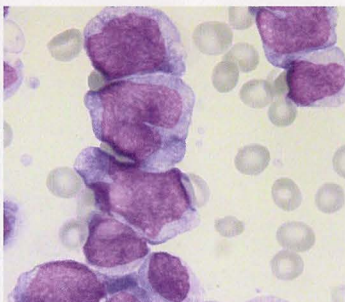
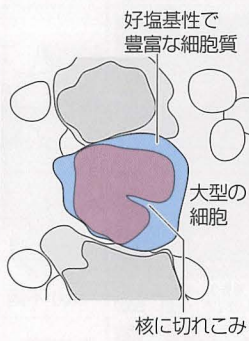

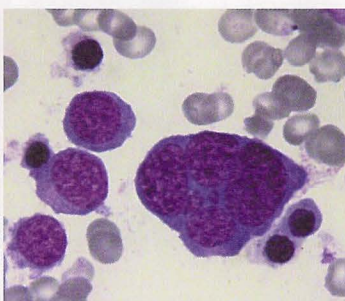
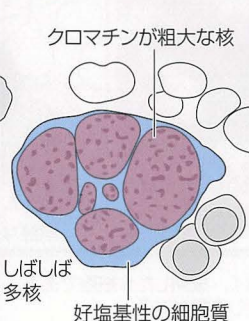

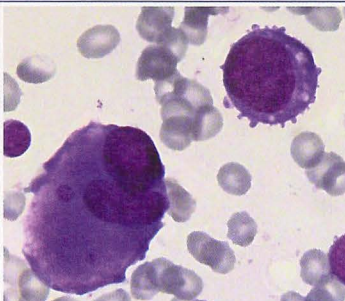
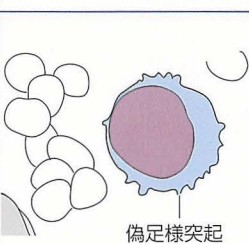
- FAB分類では、May-Giemsa染色による形態学的所見とMPO染色、エステラーゼ二重染色、細胞表面マーカーなどの免疫学的所見を組み合わせて急性白血病を分類している。
- 急性白血病は骨髄に占める芽球の割合が30%以上のものと定義されている。
- MPO染色(71頁)で芽球の3%以上が染まる場合を陽性とし、陽性のものを急性骨髄性白血病(AML)、陰性のものを急性リンパ性白血病(ALL)としている。しかし例外的に、AMLでもM0、M5a、M6b、M7などはMPO染色陰性である。

	May-Giemsa染色	シェーマ	説 明	頻度
<b>M0</b> 急性骨髄性 白血病 最未分化型 		 N/C比が高い、 アズール顆粒(－)	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 光顕的MPO陰性、 電顕的MPO陽性。</li> <li>● 骨髄系マーカー (CD13、CD33)陽性。</li> </ul>	5 %
<b>M1</b> 急性骨髄性 白血病 未分化型 		 核に軽い 切れこみ	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 芽球の大部分が未分化で、成熟を伴わない。</li> <li>● 一部でアズール顆粒(+)。</li> </ul>	10 %
			<b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 芽球≥90%</li> <li>● 顆粒球系&lt;10%かつ 単球系 &lt;10%</li> </ul>	
<b>M2</b> 急性骨髄性 白血病 分化型 		 Auer小体  小型で明瞭な アズール顆粒	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 前骨髄球以降への成熟傾向を示す芽球を認める。</li> <li>● しばしばAuer小体(+)。</li> </ul>	30 ~ 45 %
			<b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 芽球&lt;90%</li> <li>● 顆粒球系≥10%かつ 単球系 &lt;20%</li> </ul>	
			<b>遺伝子</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一部にt(8;21)によるAML1/ETO遺伝子を認め、認めない場合より予後良好。</li> </ul>	
<b>M3</b> 急性 前骨髄球性 白血病 (APL) (88頁) 		 多数の粗大な アズール顆粒  faggot  核の形が不整	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DIC(176頁)を合併しやすい。</li> <li>● ATRAによる分化誘導療法(90頁)で高率に完全寛解(79頁)に至る。</li> </ul>	5 ~ 8 %
			<b>遺伝子</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● t(15;17)によるPML/RARα遺伝子を認める。</li> </ul>	
			〔亜型〕M3v：微細顆粒型	

写真提供：後藤 明彦

●電顕：electron microscope ●核：nucleus ●アズール顆粒：azurophilic granule ●アウエル小体：Auer body ●好塩基性：basophilic ●細胞質：cytoplasm ●リゾチーム：lysozyme ●クロマチン：chromatin ●グリコホリン：glycophorin ●偽足：pseudopod ●骨髄線維症：myelofibrosis



	May-Giemsa 染色	シエーマ	説 明	頻度
<b>M4</b> 急性 骨髓単球性 白血病 (AMMoL) 		<ul style="list-style-type: none"> <li>顆粒球系と単球系が混在する。</li> </ul>  <p>顆粒球系 顆粒球系 単球系 顆粒球系 核に切れこみ 好塩基性の細胞質</p>	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>顆粒球系、単球系双方への分化傾向を示す。</li> <li>特異的、非特異的 <b>エステラーゼ染色</b> がともに <b>陽性</b> (エステラーゼ二重染色陽性 (72頁))。</li> <li>末梢血単球 <math>\geq 5,000/\mu\text{L}</math></li> </ul> <b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>顆粒球系 <math>\geq 20\%</math> かつ 単球系 <math>\geq 20\%</math></li> </ul> <b>〔亜型〕</b> M4Eo: 異常好酸球増加 (染色体異常 inv (16) がみられやすく、予後良好)	5%
<b>M5</b> 急性単球性 白血病 (AMoL) 		 <p>好塩基性で豊富な細胞質 大型の細胞 核に切れこみ</p>	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>M4 より単球系が優位。</li> <li>組織浸潤傾向が強く、歯肉・皮膚・中枢神経浸潤をきたしやすい。</li> <li>特異的 <b>エステラーゼ染色</b> 陰性。</li> <li>M5a では MPO 陰性。</li> </ul> <b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>顆粒球系 <math>&lt; 20\%</math> かつ 単球系 <math>\geq 80\%</math></li> </ul> <b>〔亜分類〕</b> M5a: 未分化型 (単球に占める芽球 $\geq 80\%$ ) M5b: 分化型 (単球に占める芽球 $< 80\%$ )	10%
<b>M6</b> 急性 赤白血病 (AEL) ディ・グリエルモ 症候群 		 <p>クロマチンが粗大な核 しばしば多核 好塩基性の細胞質</p>	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>赤芽球系優位。</li> <li><b>PAS染色陽性</b>の赤芽球が出現。</li> <li>グリコホリン A が陽性。</li> </ul> <b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>赤芽球 <math>\geq 50\%</math></li> <li>非赤芽球系細胞 (NEC) に占める芽球 <math>\geq 30\%</math></li> </ul> <b>〔亜分類〕</b> M6a: 赤白血病型 (骨髓芽球成分を認め、MPO 染色陽性) M6b: 赤血病型 (骨髓芽球成分を認めず、MPO 染色陰性)	5~6%
<b>M7</b> 急性 巨核芽球性 白血病 (AMKL) 		 <p>偽足様突起 芽球は全体的に大型で大小不同</p>	<b>特 徴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>巨核球系優位。</li> <li>光顕的 MPO 陰性、<b>電顕的 PPO 陽性</b>。</li> <li>巨核球系マーカー (CD41, CD61) (72頁) 陽性。</li> <li>骨髓線維症 (113頁) を合併しやすい。</li> <li>Down 症候群に合併しやすい。</li> </ul> <b>骨 髄</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>巨核芽球 <math>\geq 30\%</math></li> </ul>	3~5%

写真提供：後藤 明彦

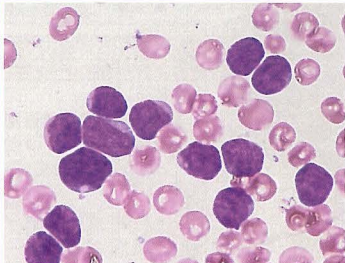

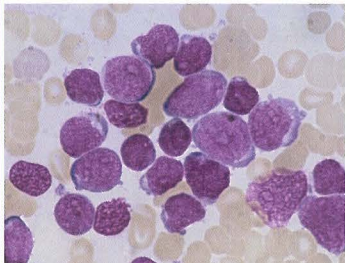
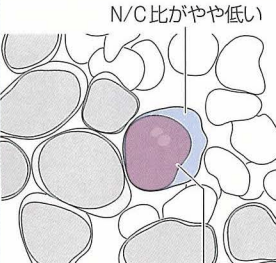
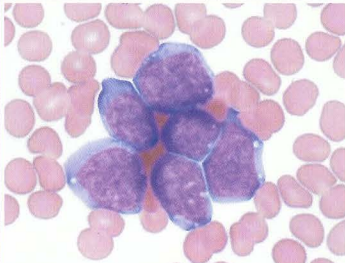
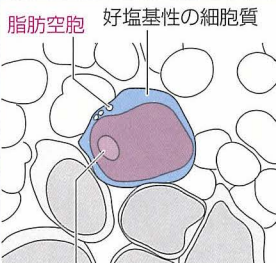
●急性前骨髄球性白血病 (APL): acute promyelocytic leukemia ●亜型 (v): variant ●急性骨髄単球性白血病 (AMMoL): acute myelomonocytic leukemia ●好酸球増加 (Eo): eosinophilia ●逆位 (inv): inversion ●急性単球性白血病 (AMoL): acute monocytic leukemia ●急性赤白血病 (AEL): acute erythroid leukemia ●非赤芽球系細胞 (NEC): nonerythroid cell ●急性巨核芽球性白血病 (AMKL): acute megakaryoblastic leukemia ●血小板ペルオキシダーゼ (PPO): platelet peroxidase



L1～L3の3つに分類する

## ALLのFAB分類

- FAB分類ではMPO染色陽性芽球が3%未満の場合をALLとして、以下の3つに分類している。
- AMLのFAB分類と異なり、ALLのFAB分類は臨床的意義に乏しく、**現在あまり使われていない**。

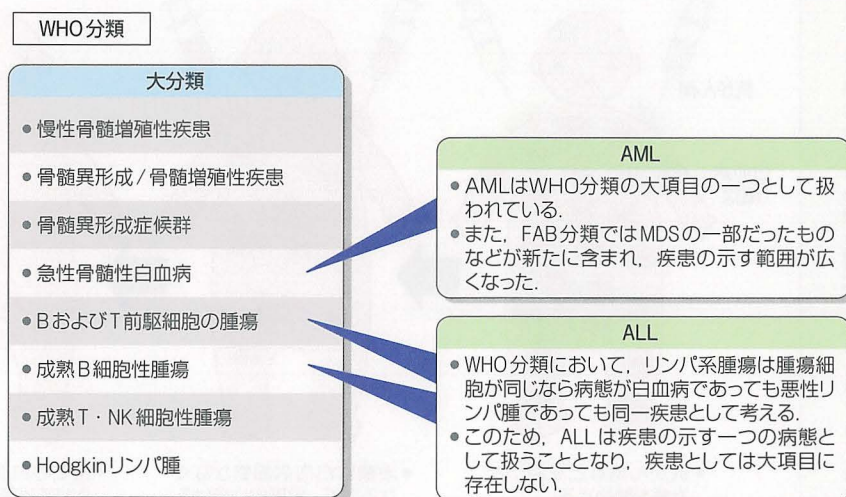
	May-Giemsa染色	シエーマ	説 明	頻度
L1	 医療情報科学研究所 編, 西村 真一郎: 急性リンパ性白血病 A: イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-21, 2007	 クロマチンが粗大な核 N/C比が高い 小型	特 徴 ● 小児に多い。 ● 比較的予後良好。	30 %
L2	 医療情報科学研究所 編, 西村 純二: 急性リンパ性白血病 C: イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-21, 2007	 N/C比がやや低い 大小不同 核の形が不整	L1・L2共通 ● t(9;22)によるPh染色体やBCR/ABL遺伝子がときにみられ、予後不良となる。	60 %
L3* Burkitt型	 写真提供: 伊豆津 宏二	 脂肪空胞 好塩基性の細胞質 明瞭な核小体	特 徴 ● B細胞性ALL。 ● WHO分類のBurkittリンパ腫/白血病(127頁)に相当。 ● 表面免疫グロブリン(slg)陽性。 ● ALL中最も予後不良。  遺 伝 子 ● t(8;14)によるC-MYC遺伝子の活性化がみられる。	3 %

\*L3の白血病細胞は幼若な芽球ではなく、成熟したB細胞である。  
しかし臨床病態が似ているためALLとして扱われる。

ALLの考え方に注意

## WHO分類における急性白血病的な位置づけ

- WHO分類では、急性白血病という項目はない。
- 急性骨髄性白血病(AML)は骨髄系腫瘍の1つとして扱われ大分類の一項目になっている。
- 一方、急性リンパ性白血病(ALL)は項目自体がなく、BおよびT前駆細胞の腫瘍の一項目として扱われる。また、FAB分類のL3は、成熟B細胞性腫瘍の1つであるBurkittリンパ腫/白血病として扱われる。
- また、AMLについては骨髄や末梢血に占める芽球の割合が20%以上のものと定義されているが、ALLについては明確な記載はない。





## PCR法 (80頁)

DNAを増幅する方法。白血病に特徴的な遺伝子をPCR法で増幅することにより、体内に残存する微量の白血病細胞が検出可能となる。

## WT1遺伝子 (80頁)

Wilms腫瘍から単離されたがん遺伝子。ほとんどの白血病細胞で発現しており、また、発現量が多いほど完全寛解率が低く予後不良という特徴があるため、MRDの分子マーカーとして利用される。

## アロプリノール (82頁)

本来は尿酸合成阻害薬であるが、フリーラジカルを除去する作用も持つ。そのため、抗がん剤により発生したフリーラジカルによる口内炎対策に、アロプリノール含嗽液やアロプリノール含有氷などが用いられる。

## クライオセラピー

(82頁)

口腔内を氷冷し血管を収縮させることで、口内炎の原因となる物質の到達を少なくし、抗がん剤による口内炎の発生を少なくする方法。

セロトニン(5-HT<sub>3</sub>)

## 受容体拮抗薬 (82頁)

セロトニン(5-HT)は、約90%が消化管に存在しており、抗がん剤投与ではここから5-HTが遊離する。遊離した5-HTは、求心性迷走神経終末の5-HT<sub>3</sub>受容体に結合し、嘔吐中枢を作動させ、悪心・嘔吐を引き起こすと考えられている。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、この5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断し、制吐作用を示す。

## ロペラミド (82頁)

止瀉薬の1つ。強力な止瀉薬であるモルヒネなどのオピオイド系薬剤の中枢神経系に対する作用を軽減し、腸管に選択的に作用する止瀉薬として開発された。腸管の蠕動運動抑制、水分・電解質の分泌抑制を示す。

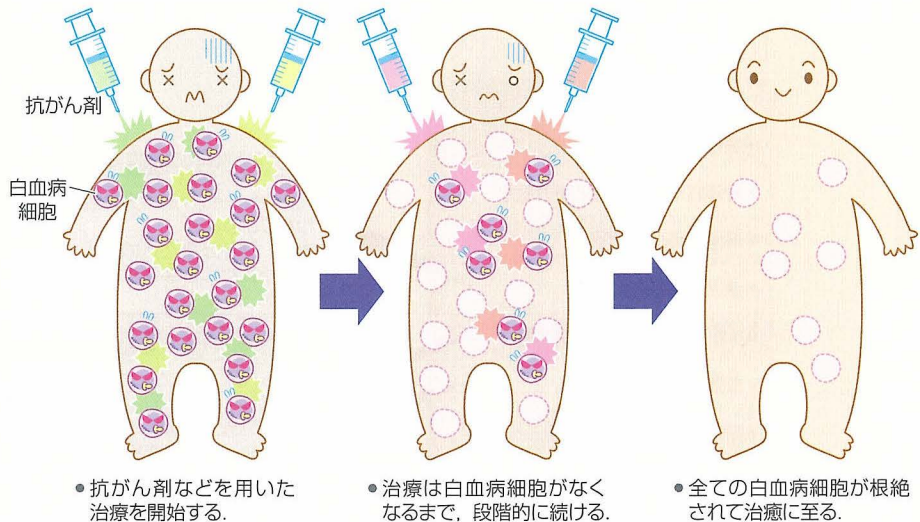
## 急性白血病の治療理念

## Total cell kill

- 急性白血病の治療を得るためには全ての白血病細胞を根絶させなければならない。

この治療理念を Total cell kill という。

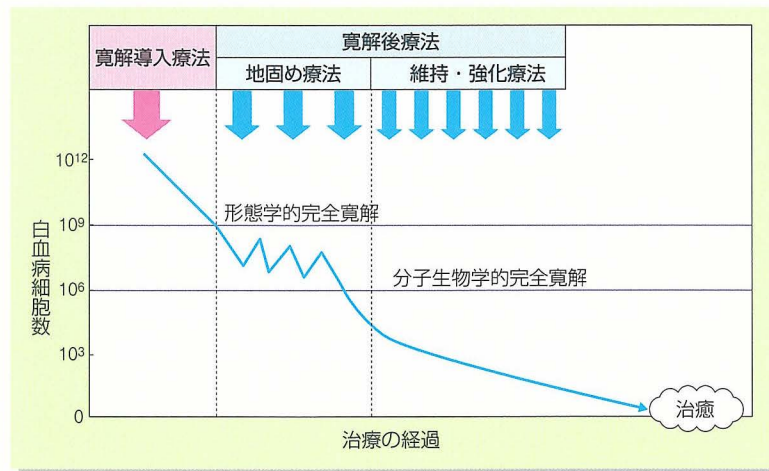
## Total cell killの考え方



## Total cell killを目標に

## 急性白血病の治療の進め方

- 急性白血病の治療は Total cell kill を達成するために段階的に行う。
- まずは完全寛解(形態学的完全寛解)を目指し、寛解導入療法が行われる。完全寛解へ到達したら寛解後療法(地固め療法、維持・強化療法)を行い、治癒を目指す。
- また、抗がん剤の副作用に対する支持療法(82頁)を行うことも治療成功のためには重要である。
- ただし、造血幹細胞移植(144頁)を行う場合などは、この治療の進め方に即さないこともある。




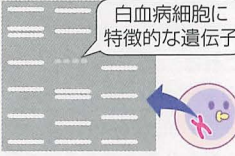
● 抗がん剤: anticancer agent ● 完全寛解: complete remission ● 寛解導入療法: induction therapy ● 寛解後療法: postremission therapy ● 地固め療法: consolidation therapy ● 維持・強化療法: maintenance therapy ● 支持療法: supportive therapy ● 再発: relapse ● 造血幹細胞移植: hematopoietic stem cell transplantation



症状や造血機能が回復した状態

## 完全寛解

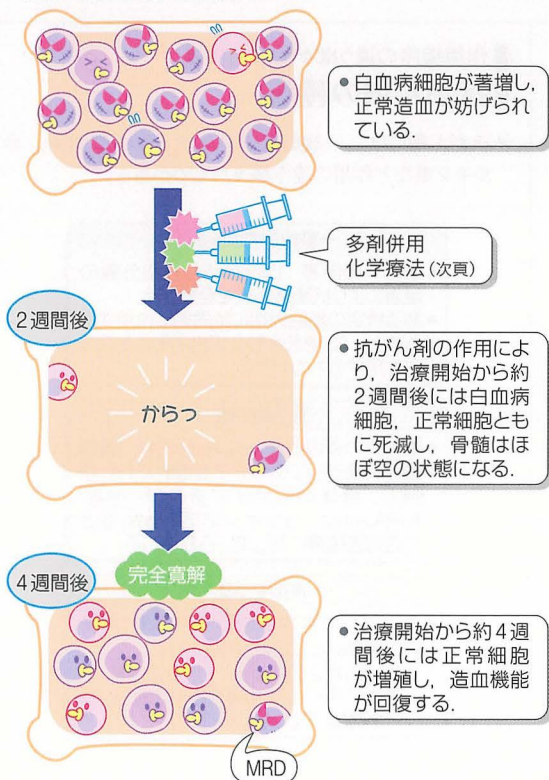
- 完全寛解とは、骨髓における造血能が回復し、異常検査所見や白血病による症状が消失した状態である。骨髓では、幼若な芽球は5%以下になっている。
- 完全寛解には、光学顕微鏡で白血病細胞が検出できなくなる形態学的完全寛解と、PCR法でも検出できなくなる分子生物学的完全寛解がある。寛解導入療法では、まず形態学的完全寛解を目指す。
- 形態学的完全寛解では残存する白血病細胞数が $10^9$ 個以下に、分子生物学的完全寛解では $10^6$ 個以下になっている。

	形態学的完全寛解	分子生物学的完全寛解
定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>光学顕微鏡で検出できない</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCR法で検出できない</li> </ul> 
体内の白血病細胞数	$10^9$ 個以下	$10^6$ 個以下
骨髓中の芽球	5%以下	
造血機能	正常（末梢血中の	好中球数 $>1,000/\mu\text{L}$ 血小板数 $>10万/\mu\text{L}$ ）
末梢血中芽球	認めない	

完全寛解を目指す

## 寛解導入療法

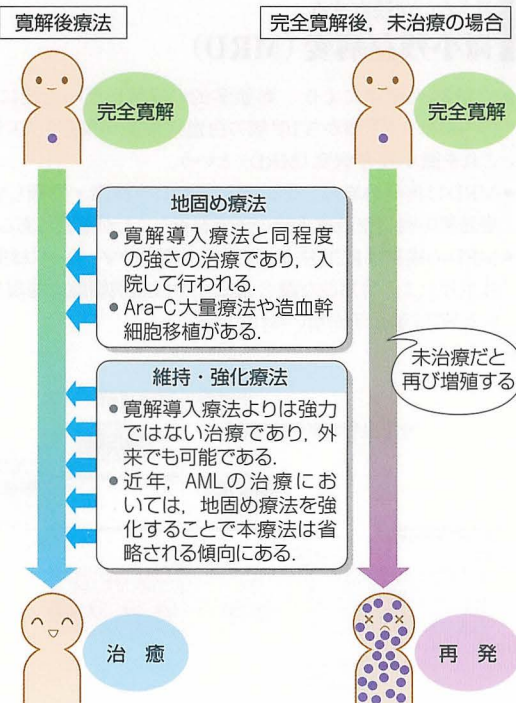
- 完全寛解に導くための治療法を寛解導入療法という。
- 通常、寛解導入療法は多剤併用化学療法で行われ、使用される抗がん剤の量も多く、強力な治療となる。
- 寛解導入に成功すると、治療前に体内に存在していた白血病細胞が $10^{12}$ 個から $10^9$ 個以下（約1/1,000）まで減少し、骨髓の造血機能も回復する。



白血病細胞を根絶する

## 寛解後療法

- 寛解後療法とは寛解導入療法により完全寛解に至った後に引き続き行われる治療である。
- 寛解後療法の目的は、微小残存病変（MRD）〔次頁〕を根絶に導くことであり、再発を防ぎ、治療に導くためには必須の治療となる。
- 寛解後療法には地固め療法と維持・強化療法がある。

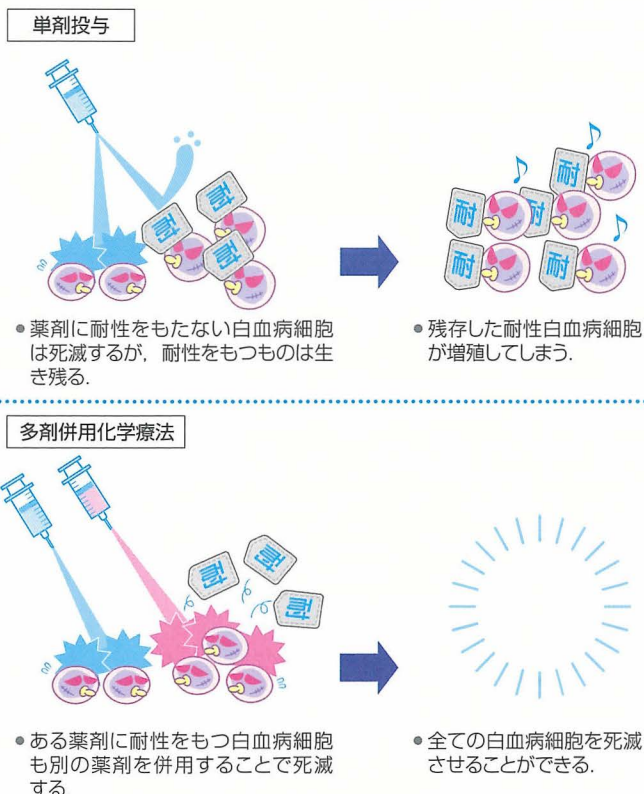


●ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)：polymerase chain reaction ●微小残存病変(MRD)：minimum residual disease



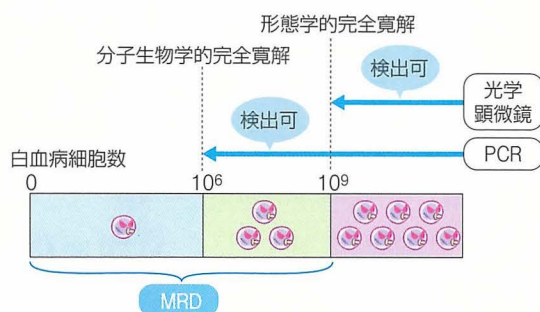
## 急性白血病治療の基本 多剤併用化学療法

- 急性白血病の化学療法は複数の作用機序が異なる抗がん剤を組み合わせる多剤併用療法が基本となる。
- これは、単剤投与に比べ薬剤耐性白血病細胞の増殖を抑制できるからである。また、抗腫瘍効果を大きくしたり、副作用を分散させることで軽減したりできる利点もある。



## 見えないが残存する 微小残存病変 (MRD)

- 寛解導入療法により、形態学的に寛解に至った後にも、体内には、 $10^6$ 個から $10^9$ 個の白血病細胞が残存している。これを微小残存病変 (MRD) という。
- MRDは再発の原因となるので、MRDを検出・評価して治療効果の判定や治療方針の決定を行うことが重要である。
- MRDの検出はPCR法などで行う。検出のマーカーには染色体転座による特異的な融合遺伝子や白血病細胞に発現しているWT1遺伝子が用いられている。



## 作用機序の違う様々なものがある 抗がん剤の種類

- 抗がん剤には、一般的な抗がん剤、分子標的薬、ホルモン薬など作用の違う様々なものがある。

### 一般的な抗がん剤

- DNAへの障害、DNA合成や細胞分裂の阻害により抗腫瘍効果を発揮する。
- ある特定の細胞周期に特異的に作用するものと、G<sub>0</sub>期を含む全細胞周期にわたって作用するものがある。

### 分子標的薬

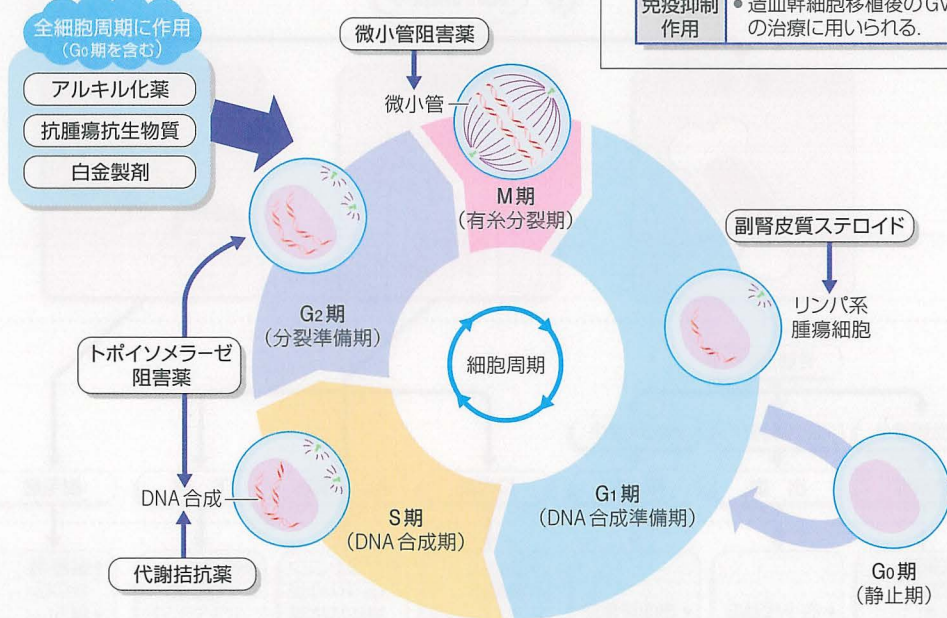
- 腫瘍化の原因となっている分子や、腫瘍細胞に発現している分子を標的にした薬剤で、具体的にはイマチニブ(109頁)、ATRA(90頁)、リツキシマブ(125頁)などが造血器腫瘍に對し用いられている。

### ホルモン薬

- ホルモン依存性に増殖する腫瘍(乳癌、前立腺癌など)に對し使用される。
- また、副腎皮質ステロイド(次頁)はリンパ球をアポトーシスに導く作用を有し、リンパ系腫瘍に對し用いられている。

## 細胞周期依存性のものと非依存性のものがある 一般的な抗がん剤

- 一般的な抗がん剤には、アルキル化薬、代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、微小管阻害薬、白金製剤、トポイソメラーゼ阻害薬などがある。
- 特定の細胞周期に作用する細胞周期依存性の薬剤には、代謝拮抗薬、微小管阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬などがあり、G<sub>0</sub>期を含む全細胞周期に作用する細胞周期非依存性の薬剤にはアルキル化薬、抗腫瘍抗生物質、白金製剤などがある。
- 薬剤によって異なる細胞周期に作用するので、併用することで抗腫瘍効果を上げることが可能となる。



- 副腎皮質ステロイドはホルモン薬で、リンパ系腫瘍細胞のG<sub>1</sub>期に作用し、アポトーシスに導くことができる。

## 造血器腫瘍の治療に有用 副腎皮質ステロイド

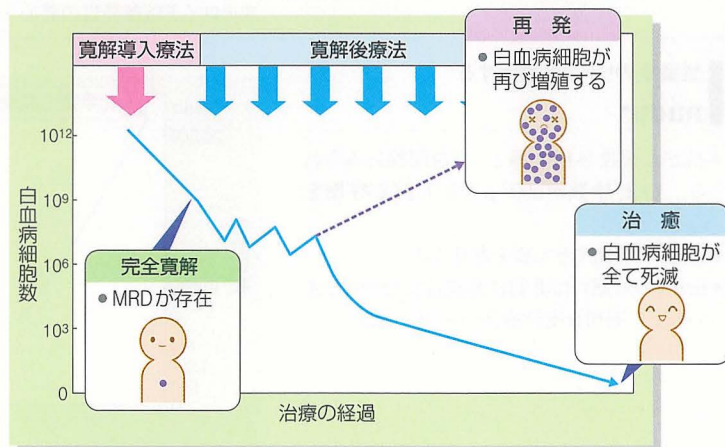
- 副腎皮質ステロイドは様々な作用を有しており、造血器腫瘍の治療にも多用される。

### 副腎皮質ステロイドの作用

抗腫瘍作用	●リンパ系の細胞をアポトーシスに導く作用があるので、リンパ系腫瘍の治療に用いられることが多い。
制吐作用	●化学療法中の悪心・嘔吐を抑える効果があり、セロトニン(5-HT <sub>3</sub> )受容体拮抗薬とともに使用される。
免疫抑制作用	●造血幹細胞移植後のGVHD(146頁)の治療に用いられる。

## 微小残存病変(MRD)が増殖 再発

- 完全寛解に至った後、MRDが増殖して再び白血病細胞が光学顕微鏡で確認できる状態になることを再発という。完全寛解後に未治療の場合はもちろん、寛解後療法中にも再発は起こることがある。
- 急性白血病的再発は完全寛解後3～5年以内に起こることが多い。
- 再発した場合、再発前と同様の化学療法を行っても効果は期待できないため、以前とは異なる化学療法(サルベージ療法)や造血幹細胞移植(144頁)を行う必要がある。





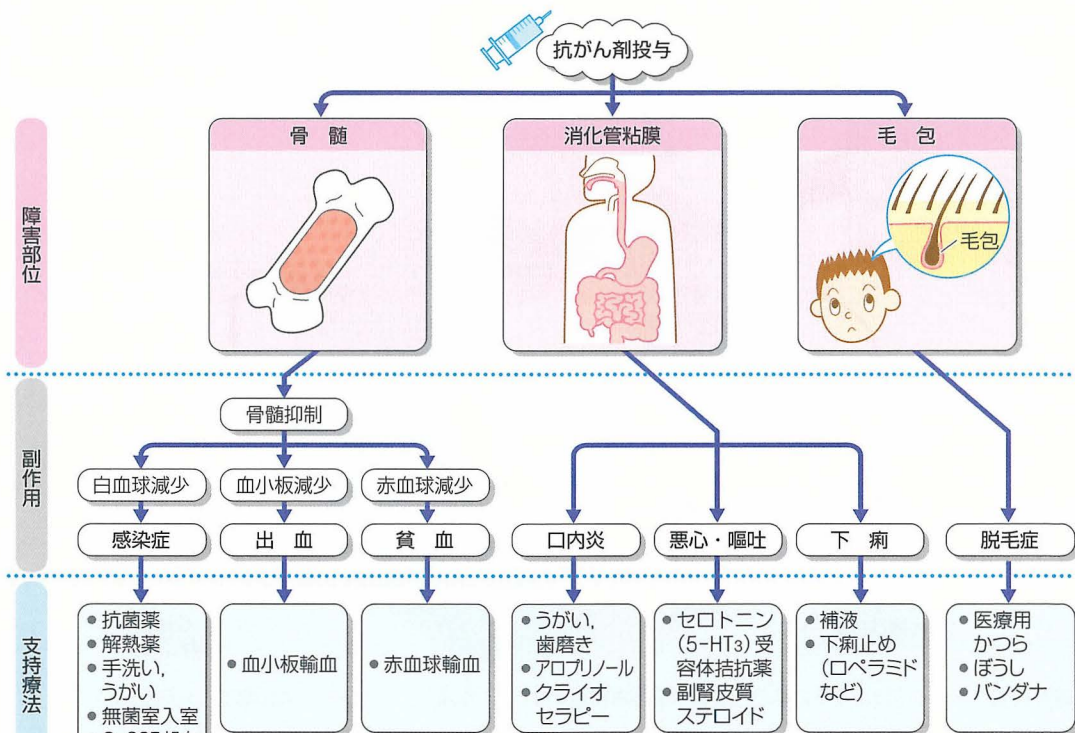
## 支持療法が重要

### 抗がん剤の副作用

- 多くの抗がん剤は細胞分裂の盛んな細胞を標的とするため、もともと細胞の入れ替わりが早い骨髄、消化管粘膜、毛包などは抗がん剤による障害を受けやすい。
- 具体的には、骨髄抑制、口内炎、下痢、悪心、嘔吐、脱毛症などが共通する副作用としてみられやすい。
- このような副作用があるため、抗がん剤の投与量や投与回数には制限がある。

#### 一般的な副作用と支持療法

- 抗がん剤の副作用に対する予防策や治療を支持療法という。
- 適切な支持療法により副作用をコントロールすることは、化学療法の成功のためには極めて重要である。

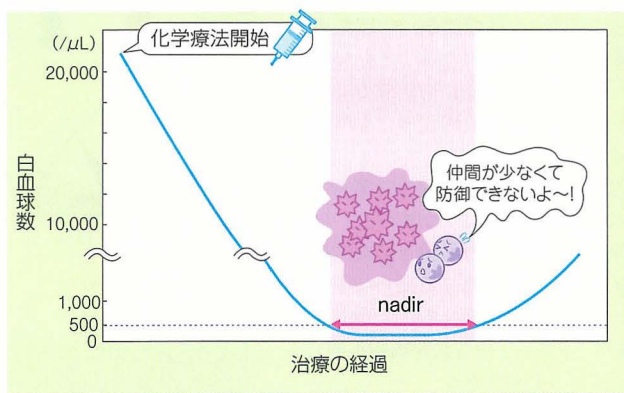


- セロトニン(5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗薬は急性の悪心・嘔吐に、副腎皮質ステロイドは遅発性の悪心・嘔吐にそれぞれ有効である。

## 感染症のリスクが増大する

### nadir

- 抗がん剤投与開始後1～3週間後にみられる、白血球数が500/ $\mu$ Lを下回る時期をnadirという。
- nadirは英語でどん底を意味する。
- nadirの時期には非常に感染症にかかりやすいので、適切な支持療法が必須である。



特徴的な副作用が重要

## 主な抗がん剤

- 造血器腫瘍に対して使用される抗がん剤には以下のようなものがある。

		一般名	主な商品名	特徴的な副作用 (一般的な副作用は除く)	作用機序
アルキル化薬		シクロホスファミド (CPA)	エンドキサン	出血性膀胱炎	●二本鎖DNAと結合して架橋形成し、DNAの複製阻害、断裂をひき起こす。細胞周期非依存的に作用。
		メルファラン (L-PAM)	アルケラン	—	
		ダカルバジン (DTIC)	ダカルバジン	—	
代謝拮抗薬	葉酸系	メトトレキサート (MTX)	メントレキセート	肺線維症、 重篤な粘膜障害	●ヌクレオチドの利用、合成、取りこみを阻害する。S期に作用。
	ピリミジン系	シタラビン (Ara-C)	キロサイド	—	
	プリン系	フルダラビン	フルダラ	—	
	その他	ハイドロキシウレア (HU)	ハイドレア	—	
抗腫瘍抗生物質	アントラサイクリン系	ドキシソルビシン(DXR) アドリアマイシン(ADR)	アドリアシン	心毒性	●DNA合成阻害やDNA鎖切断を起こす。細胞周期非依存的に作用。
		イダルビシン (IDR)	イダマイシン		
		ダウノルビシン (DNR)	ダウノマイシン		
	その他	ブレオマイシン (BLM)	ブレオ	肺線維症	
微小管阻害薬		ビンクリスチン (VCR)	オンコビン	末梢神経障害、便秘	●微小管の生成阻害により紡錘糸形成を阻害する。M期に作用。
		ビンブラスチン (VLB)	エクザール		
白金製剤		シスプラチン (CDDP)	プリプラチン、ランダ	腎機能障害	●DNA鎖間に架橋形成する。細胞周期非依存的に作用。
		カルボプラチン (CBDCA)	パラプラチン		
トポイソメラーゼⅡ阻害薬		エトポシド (VP16)	ラステット、ベプシド	—	●トポイソメラーゼを阻害する。S期に作用。
その他	酵素薬	L-アスパラギナーゼ (L-ASP)	ロイナーゼ	急性肺炎、凝固異常	●細胞増殖に必要なL-アスパラギンを枯渇させる。G <sub>1</sub> 期に作用。
	生物製剤	インターフェロンα (IFNα)	スミフェロン	間質性肺炎、抑うつ	●免疫応答を誘導する。
ホルモン薬	副腎皮質ステロイド	プレドニゾロン (PSL)	プレドニン	高血糖、不眠、高血圧	●リンパ系細胞をアポトーシスに導く。G <sub>1</sub> 期に作用する。
		メチルプレドニゾロン (mPSL)	ソル・メドロール		
		デキサメタゾン (DEX)	デカドロン		
分子標的薬		イマチニブ(109頁)	グリベック	発疹	●細胞増殖に関わるBCR/ABLチロシンキナーゼを阻害する。
		ATRA(90頁)	ベサノイド	レチノイン酸症候群 (91頁)	●前骨髄球を分化誘導する。
		リツキシマブ(125頁)	リツキサン	infusion reaction (125頁)	●CD20陽性B細胞に結合して傷害する。
		ゲムツズマブ・ オゾガマイシン(85頁)	マイロターグ	infusion reaction	●CD33陽性細胞に取りこまれて傷害する。

●シクロホスファミド：cyclophosphamide ●メトトレキサート：methotrexate ●シタラビン：cytarabine ●ドキシソルビシン：doxorubicin ●イダルビシン：idarubicin ●ダウノルビシン：daunorubicin ●ビンクリスチン：vincristine ●アスパラギナーゼ：asparaginase ●プレドニゾロン：prednisolone ●デキサメタゾン：dexamethasone ●出血性膀胱炎：hemorrhagic cystitis ●肺線維症：pulmonary fibrosis ●心毒性：cardiac toxicity ●末梢神経障害：peripheral neuropathy



C92.0  
C92.4

# 急性骨髄性白血病(AML)

監修  
神田 善伸

## intro.

造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、骨髄系前駆細胞が様々な段階で分化を停止し、幼若な**骨髄芽球**が単クローン性に増殖する造血器腫瘍。正常造血は3系統ともに抑制され、貧血、感染による発熱、出血傾向を呈する。また、腫瘍細胞の臓器浸潤による症状も呈する。

## Words & terms

### infusion reaction (85頁)

ヒトと動物の免疫グロブリン遺伝子を人工的に組み合わせてつくられたキメラ抗体の投与によって起こるアレルギー反応に似た合併症。発熱、悪寒、アナフィラキシー様症状などを呈する。

### VOD (85頁)

肝中心静脈閉塞症。肝臓の血管内皮が傷害されることで発症する重篤な肝障害で、黄疸、腹水、肝腫大、体重増加などの症状を呈し、重症なものは肝不全で死亡する。

## MINIMUM ESSENCE

## AML : acute myeloid leukemia

- ① **貧血**, (RBC ↓ ↓)  
**発熱**, 易感染性, (WBC ↓ ↓)  
**出血傾向**を呈し, (血小板 ↓ ↓)  
} <骨髄機能障害>
  - ② ときに肝脾腫, リンパ節腫脹がみられ, <腫瘍細胞の臓器浸潤>
  - ③ 末梢血で, 幼若白血球の増殖に加え, **白血病裂孔**を伴い,
  - ④ 骨髄塗抹 May-Giemsa 染色で, **芽球が20%以上**みられ,  
**ミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色(+)**のとき, <骨髄性>
- ➔ **急性骨髄性白血病(AML)** を考える。
- 細胞表面マーカーや染色体・遺伝子検査, 細胞形態などを調べ, 急性骨髄性白血病の細分類を行う。

**治療** 抗がん剤による**多剤併用化学療法**が中心となる。

### 1. 化学療法:

- a. 寛解導入療法 (APLは除く): アントラサイクリン系薬剤 (IDR, DNR) とシタラピン (Ara-C) による多剤併用化学療法が基本。
- b. 寛解後療法: Ara-C 大量療法が中心。

### 2. 造血幹細胞移植: 若年者の再発・難治例や予後不良群の第一寛解期に対して行われる。

## 補足事項

- AMLの末梢血所見では骨髄抑制による正常血球減少と、白血病細胞の増加による白血球増加が様々な程度でみられる。
- 化学療法や造血幹細胞移植による副作用に対しては必要に応じて支持療法 (82頁) を行う。

## 治療方針の決定に重要

### 予後因子

- わが国の急性骨髄性白血病 (AML) の治療成績は、5年生存率が35～40%となっている。
- 治療方針の決定には、予後の推定が重要である。
- 予後因子には、年齢、MPO陽性率、診断時白血球数、染色体異常などがある。
- 50歳以上、MPO陽性率が50%未満、診断時白血球数が2万/ $\mu$ L以上などの場合、予後は不良となる。
- 染色体異常は予後良好群、中間群、不良群の3つに分けられる。

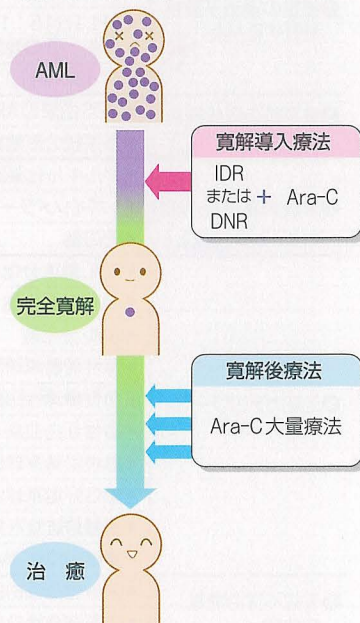
予後	良好	不良
予後因子		
年齢	若 (50歳未満)	老 (50歳以上)
MPO陽性率	100%	50% (M0, M6, M7) 0%
診断時白血球数	少 (2万/ $\mu$ L未満)	多 (2万/ $\mu$ L以上)
染色体異常	良好群	中間群 不良群
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● t(8:21)</li> <li>● t(15:17)</li> <li>● inv(16)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 正常核型</li> <li>● +8</li> <li>● +21</li> <li>● +22</li> <li>● 7q-</li> <li>● 9q-</li> <li>● 11q23 (MLL遺伝子) 異常</li> <li>● -5</li> <li>● -7</li> <li>● 5q-</li> <li>● 3q異常</li> <li>● 複雑な核型異常</li> </ul>

- FAB分類も予後に関わるとされ、MPO陽性率の低いM0、M6、M7は予後不良、逆にM2、M3、M4Eoは比較的好予後因子。
- 上記の他にも、汎血球減少などの前駆症状が長かったり、完全寛解 (CR) までの期間が長かったりすると、予後が悪い。
- 染色体異常がなくてもFLT3遺伝子の一部の配列が重複する変異 (FLT3-ITD変異) がみられる場合があるが、これも予後不良因子として知られている。

## 寛解導入には多剤併用化学療法を行う

### AMLの化学療法

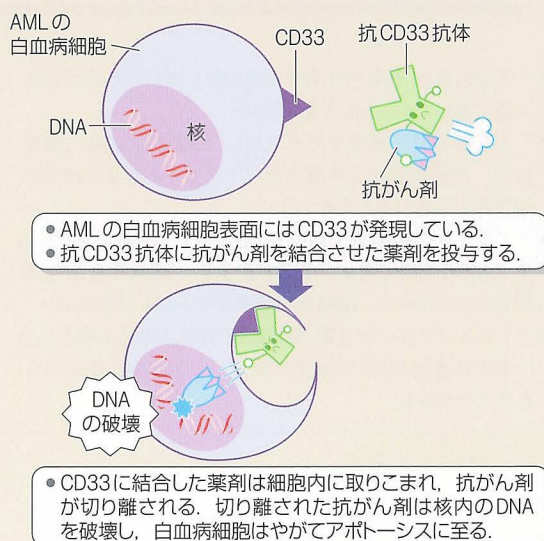
- AML (APLを除く) に対する寛解導入療法はアントラサイクリン系薬剤 + シタラビン (Ara-C) の2剤併用で行われるのが標準的である。
- アントラサイクリン系薬剤はイダルビシン (IDR) やダウノルビシン (DNR) が用いられている。
- 寛解後療法はAra-C大量療法が主流となっている。



## Advanced Study

### 抗CD33抗体療法

- 抗CD33抗体療法とは抗CD33抗体に抗がん剤を結合させた薬剤を用いる分子標的療法である。
- 薬剤がCD33を発現している白血病細胞内に取りこまれ、DNAを破壊し、アポトーシスを誘導することで抗腫瘍効果を発揮する。
- CD33はAMLの白血病細胞の約80%に発現する。しかし、正常な顆粒球や単球、一部の赤芽球や巨核球にも発現するため、AMLの白血病細胞に完全に特異的であるとはいえない。
- 現在、抗CD33抗体に抗腫瘍抗生物質の calicheamicin を結合させた gemtuzumab ozogamicin (GO) という薬剤が使用されているが、骨髄抑制、infusion reaction、VODなどの副作用が高頻度に見られるため、難治例や再発例に対する単独治療にのみ認可されている。






● ミエロペルオキシダーゼ (MPO) : myeloperoxidase ● イダルビシン (IDR) : idarubicin ● ダウノルビシン (DNR) : daunorubicin  
 ● シタラビン (Ara-C) : cytarabine ● 肝中心静脈閉塞症 (VOD) : veno-occlusive disease ● 完全寛解 (CR) : complete remission  
 ● 遺伝子内縦列重複 (ITD) : internal tandem duplication



大きく4項目に分かれる

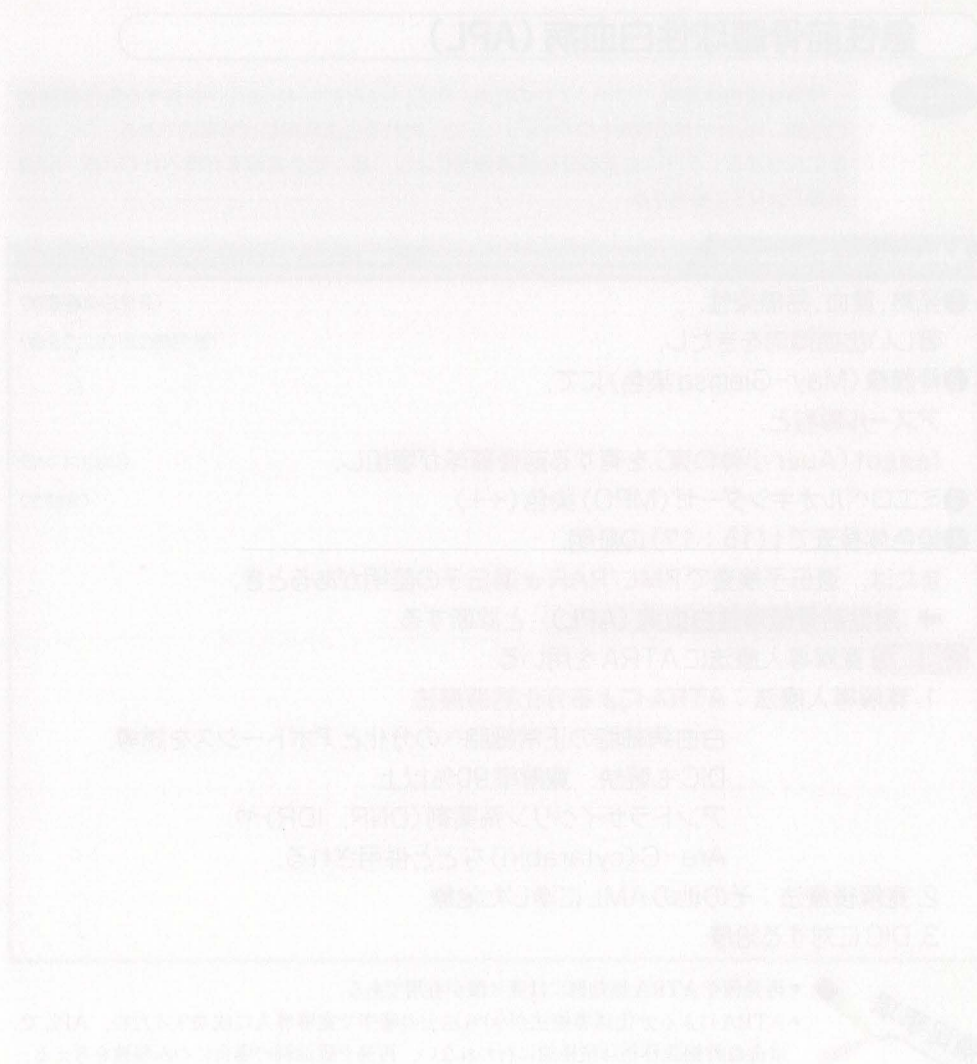
## AMLのWHO分類

- WHO分類ではAMLを大きく4つの項目に分け、さらにそれぞれの項目の中で細かく分類している。
- WHO分類においても、白血病細胞を形態学的に調べることは重要であり、FAB分類に準じた細分類が行われる。そのうえで①～③に当てはまる場合は優先的にそのカテゴリーに分類され、そのいずれにも該当しない場合を「上記カテゴリー以外のAML」としている。(FAB分類の詳細については74頁参照)
- 系統不詳の急性白血病とはAMLともALLともいえない急性白血病であるが、WHO分類ではAMLの項目に含まれている。

	WHO分類	FAB分類	予 後
① 特定の遺伝子異常を有するAML 	• t(8;21)(q22;q22)あるいはAML1/ETOを有するAML	ほとんどがM2	良 好
	• inv(16)(p13q22)あるいはCBFβ/MYH11を有するAML	ほとんどがM4Eo	良 好
	• APL(t(15;17)(q22;q22)あるいはPML/RARαを有するAMLとその亜型)	M3	良 好
	• 11q23(MLL)異常を有するAML	M4, M5など	中間～不良
② 多系統の形態異常を伴うAML 	• MDS由来のAML	—	不 良
	• 多系統の形態異常を伴う初発AML	—	不 良
③ 治療関連AML/MDS 	• アルキル化薬関連AML/MDS	—	不 良
	• トポイソメラーゼII阻害薬関連AML	—	不 良
	• その他	—	—
④ 上記カテゴリー以外のAML	• AML 未分化型	M0	不 良
	• AML 未分化型	M1	不 良
	• AML 分化型	M2	様 々
	• 急性骨髄単球性白血病 (AMMoL)	M4	様 々
	• 急性単球性白血病 (AMoL)	M5	様 々
	• 急性赤白血病 (AEL)	M6	不 良
	• 急性巨核芽球性白血病 (AMKL)	M7	不 良
	• 急性好塩球性白血病	—	不 良
	• 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症	—	不 良
	• 腫瘍形成性AML (骨髄肉腫、緑色腫)	—	様 々
⑤ 系統不詳の急性白血病 (急性混合性白血病)	• 未分化急性白血病	—	不 良
	• 二系統急性白血病	—	不 良
	• 二重表現型急性白血病	—	不 良

- 「特定の遺伝子異常を有するAML」では、芽球が20%未満であってもAMLと診断する。
- 「多系統の形態異常を伴うAML」とは赤芽球系、顆粒球系、巨核球系の3系統のうち、少なくとも2系統に形態異常がみられるものをいう。
- 「アルキル化薬関連AML/MDS」では、治療から5～6年でMDSを経て発症することが多く、予後不良染色体異常の-5や-7、複雑な核型異常をしばしば認める。
- 「トポイソメラーゼII阻害薬関連AML」では治療から2～3年で通常MDSを経ずに発症し、11q23転座がみられることがある。
- 「系統不詳の急性白血病」とは、AMLともALLともいえない急性白血病であり、骨髄系へもリンパ系へも分化傾向を示さない「未分化急性白血病」、骨髄系とリンパ系の両方の白血病細胞が存在する「二系統急性白血病」、骨髄系とリンパ系、あるいはB細胞とT細胞の両方の抗原をもつ白血病細胞が存在する「二重表現型急性白血病」の3つに分類される。いずれもまれな急性白血病である。

● 急性好塩球性白血病: acute basophilic leukemia    ● 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症: acute panmyelosis with myelofibrosis  
 ● 骨髄肉腫: myeloid sarcoma    ● 緑色腫: chloroma    ● 系統不詳の急性白血病: acute leukemia of ambiguous lineage    ● 未分化急性白血病: acute undifferentiated leukemia    ● 二系統急性白血病: acute bilineal leukemia    ● 二重表現型急性白血病: acute biphenotypic leukemia





# 急性前骨髄球性白血病 (APL)

## intro.

特殊な染色体異常,  $t(15;17)$  のため,  $PML/RAR \alpha$  キメラ遺伝子を有する急性骨髄性白血病。Auer小体の束をもつ **faggot cell** といわれる白血病細胞が特徴的である。DICを高率に合併する。ATRAによる分化誘導療法により, 高い完全寛解率が得られている。FAB分類ではM3に相当する。

## Words & terms

### Auer小体

〔88頁〕  
白血病細胞の細胞質内にみられる針状構造の封入体。アズール顆粒が融合したものと考えられている。M1, M2, M3などでみられ, 特にM3ではAuer小体が集合したfaggotがみられる。

### コリプレッサー

〔89頁〕  
遺伝子発現の際に, 抑制的に働く転写調節因子をリプレッサーという。コリプレッサーとはリプレッサーのうち, DNAに直接結合せず, 他の蛋白質との相互作用を介して制御に関与するものをいう。

### レチノイン酸

〔89頁〕  
ビタミンA酸ともいわれ, 狭義のビタミンAであるレチノールの誘導体。

### アネキシン

〔90頁〕  
リン脂質やCaに結合する蛋白質で20種類以上が見つかっている。アネキシンIIはt-PAやプラスミノゲンに結合し, 線溶素を活性化する。

## MINIMUM ESSENCE

## APL : acute promyelocytic leukemia

### ①発熱, 貧血, 易感染性,

著しい**出血傾向**をきたし,

〈急性白血病症状〉

〈線溶優位型DICの合併〉

### ②骨髄像 (May-Giemsa 染色) にて,

**アズール顆粒**と,

**faggot (Auer小体の束)**を有する**前骨髄球**が増加し,

〈faggot cell〉

### ③ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 染色(++) ,

〈骨髄性〉

### ④染色体検査で $t(15;17)$ の証明,

または, 遺伝子検査で  **$PML/RAR \alpha$  遺伝子** の証明があるとき,

→ **急性前骨髄球性白血病 (APL)** と診断する。

**治療** 寛解導入療法に ATRA を用いる。

### 1. 寛解導入療法 : **ATRA による分化誘導療法**

白血病細胞の正常細胞への分化とアポトーシスを誘導, DICも軽快。寛解率90%以上。

アントラサイクリン系薬剤 (DNR, IDR) や Ara-C (cytarabin) などと併用される。

### 2. 寛解後療法 : その他の AML に準じた治療

### 3. DIC に対する治療



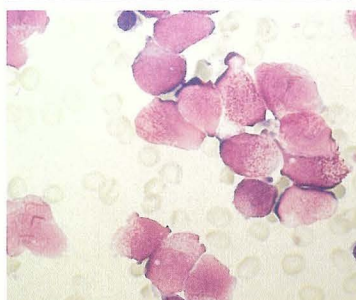
- 再発例や ATRA 無効例には亜ヒ酸が有用である。
- ATRA による分化誘導療法が90%以上の確率で寛解導入に成功するため, APL では造血幹細胞移植は積極的に行われない。再発や難治例の場合にのみ移植を考える。

## Auer小体が束状になってみえる

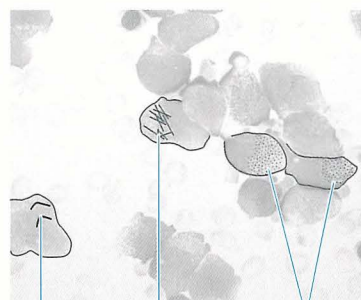
## faggot cell

- 急性前骨髄球性白血病 (APL) では, Auer小体が充満して束状になったfaggotがみられる。このような白血病細胞をfaggot cell という。
- faggotが形成されていなくても Auer小体をもつ細胞がみられたり, 前骨髄球の特徴 (粗大なアズール顆粒, 偏在した核) をもつ細胞が増加していることが確認できれば, APL と診断できる。

骨髄血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



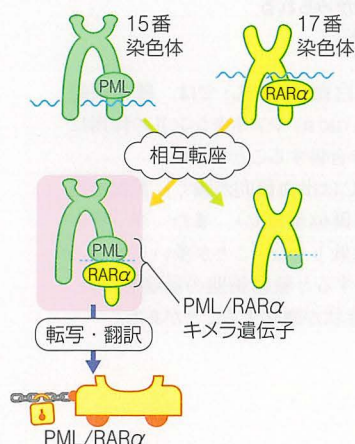
第97回医師国家試験 A 34



Auer小体 faggotの形成 アズール顆粒

## APLの染色体異常 t(15;17)

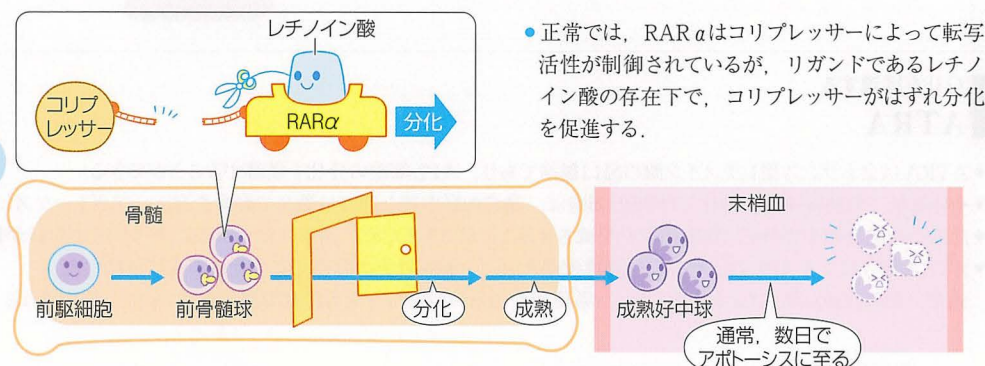
- APLの腫瘍細胞には、15番染色体と17番染色体の相互転座が特徴的にみられる。この転座によりPML/RAR $\alpha$ キメラ遺伝子が形成される。
- PML/RAR $\alpha$ キメラ遺伝子からつくられた蛋白質であるPML/RAR $\alpha$ は、APL発症の原因となる。



## APLの原因 PML/RAR $\alpha$

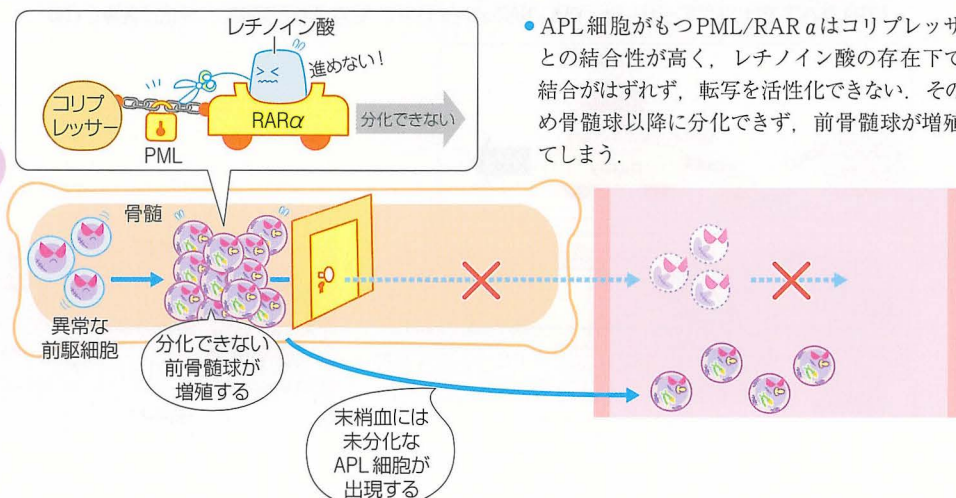
- RAR $\alpha$ はレチノイン酸の核内受容体であり、そのリガンドであるレチノイン酸と結合することで、前骨髄球の分化に関わる遺伝子の転写を活性化する。

正常



- 正常では、RAR $\alpha$ はコリプレッサーによって転写活性が制御されているが、リガンドであるレチノイン酸の存在下で、コリプレッサーがはずれ分化を促進する。

APL



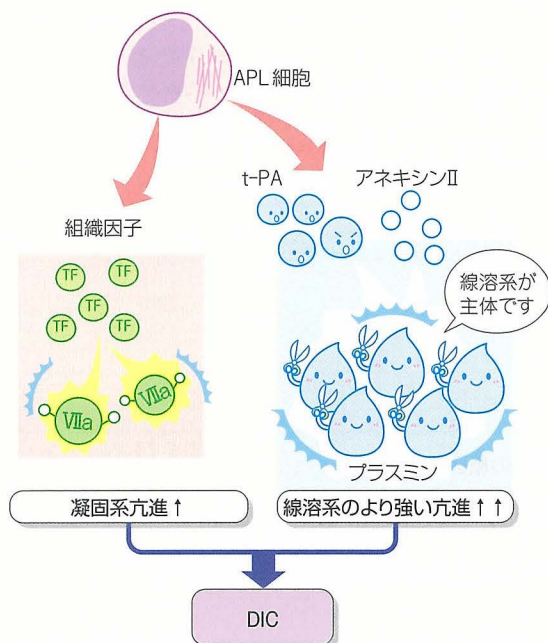
- APL細胞がもつPML/RAR $\alpha$ はコリプレッサーとの結合性が高く、レチノイン酸の存在下でも結合がはずれず、転写を活性化できない。そのため骨髄球以降に分化できず、前骨髄球が増殖してしまう。



著明な出血傾向がみられる

## DICの合併

- 急性前骨髄球性白血病 (APL) では、腫瘍細胞の放出する t-PA (187 頁) や アネキシン II の作用により DIC (176 頁) を合併することが多い。
- APL における DIC は出血傾向が強く、重篤な出血をきたす (線溶優位型 DIC)。また、アンチトロンビン (156 頁) は低下しないことが多い。
- 化学療法を施行すると腫瘍細胞の崩壊を伴い、一時的に DIC の症状が悪化することがある。



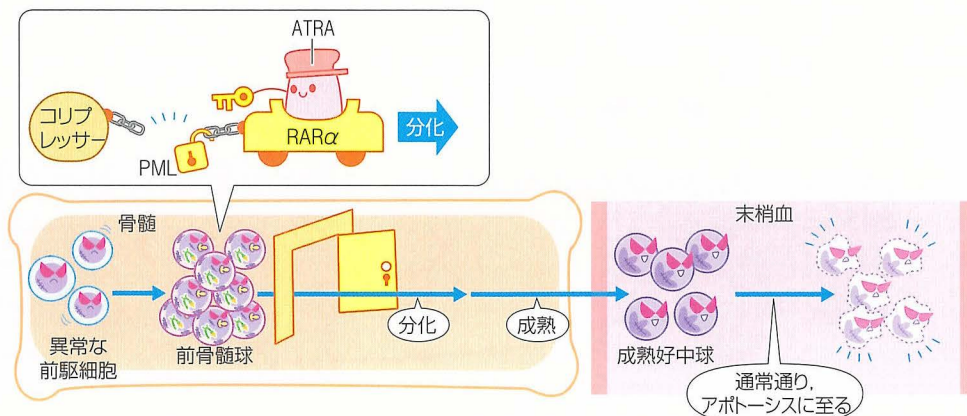
分化を誘導する

## ATRA

- ATRA は全トランス型レチノイン酸の経口製剤であり、APL 細胞の分化を誘導することができる。
  - その結果、成熟好中球に分化した APL 細胞は、通常的好中球と同様に数日で寿命を迎え、アポトーシスに至る。
  - 急激な細胞崩壊を伴わずに腫瘍細胞を死滅させることができるため、通常の化学療法に比べ DIC の症状が軽い。
  - ATRA 投与による APL の治療を分化誘導療法といい、90% 以上の確率で完全寛解導入に成功する。
- 通常、他の抗がん剤 (アントラサイクリン系薬剤や Ara-C など) とともに寛解導入療法 (79 頁) に使用される。

### ATRA 投与時

- ATRA 存在下ではコリプレッサーは、PML/RAR $\alpha$ からはずれ、転写活性が回復し、分化が誘導される。

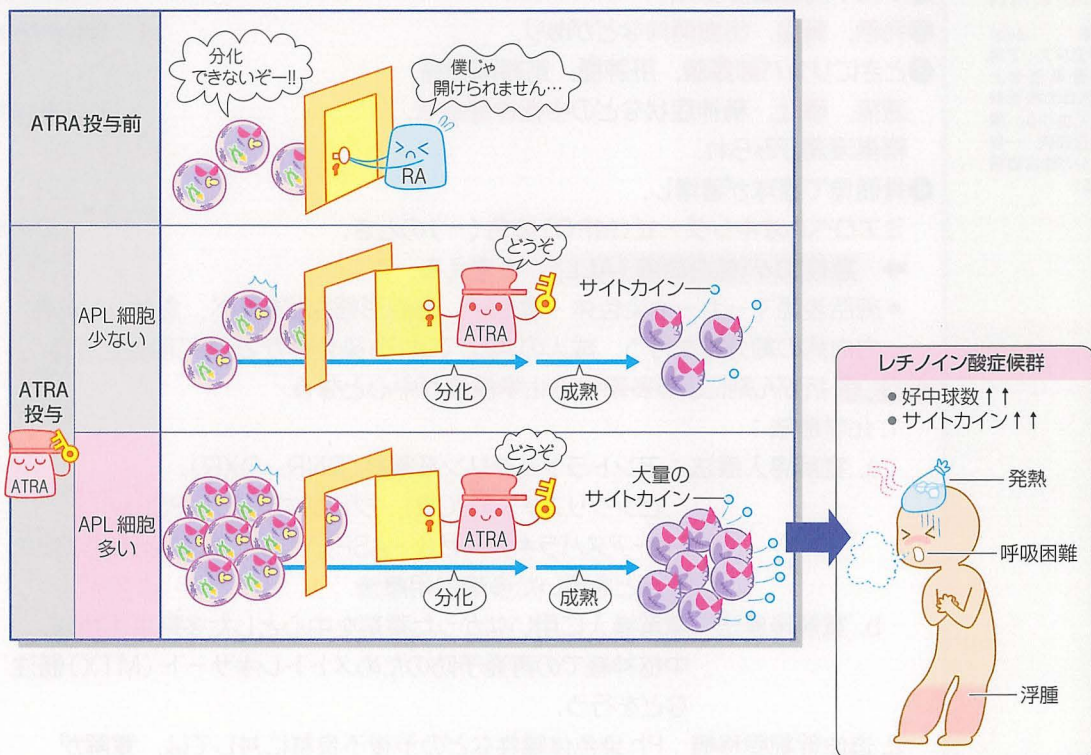


● 出血: hemorrhage ● アネキシン: annexin ● 化学療法: chemotherapy ● 経口製剤: oral drug ● 分化誘導療法: differentiation induction therapy ● 完全寛解: complete remission ● 抗がん剤: anticancer agent ● アントラサイクリン: anthracycline ● レチノイン酸症候群: retinoic acid syndrome ● 副作用: side effect ● サイトカイン: cytokine ● 呼吸困難: dyspnea ● 浮腫: edema ● 死亡率: mortality ● 副腎皮質ステロイド: glucocorticoid ● 亜ヒ酸: arsenious acid

## ATRA 治療の重篤な副作用

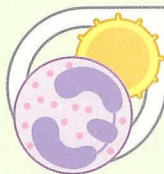
## レチノイン酸症候群

- ATRA 投与開始後、レチノイン酸症候群という重篤な副作用を生じることがある。
- これは ATRA により分化した成熟好中球がサイトカインを放出することで発生し、呼吸困難や発熱、浮腫といった症状をひき起こすものである。放置すれば死亡率は20%以上となるので、発症した場合には ATRA の投与をやめ、副腎皮質ステロイドで好中球の作用を抑える。
- 治療開始前の APL 細胞が多い場合に発症しやすいため、白血球数が  $3,000/\mu\text{L}$  以上の場合には他の抗がん剤（アントラサイクリン系薬剤や Ara-C）を併用し、レチノイン酸症候群を予防することが重要である。



- 亜と酸による治療でもレチノイン酸症候群と同様の症状を呈することがあり、APL 分化症候群といわれる。





C91.0

# 急性リンパ性白血病(ALL)

監修  
神田 善伸

## intro.

造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、リンパ系前駆細胞の段階で分化が停止し、幼若なリンパ芽球が単クローン性に増殖する造血器腫瘍。WHO分類では、リンパ系腫瘍に属し、B細胞由来のものと、T細胞由来のものに分かれる。小児に多い。

## Words & terms

**Ph染色体** [94頁]  
フィラデルフィア染色体。9番染色体と22番染色体の相互転座によって生じる。慢性骨髄性白血病、一部の急性リンパ性白血病にみられる。

## MINIMUM ESSENCE

ALL ; acute lymphoblastic leukemia

- ① **小児**や高齢者に多く、〈ピークは小児期〉
- ② **発熱、貧血、出血傾向**などがあり、〈骨髄機能障害〉
- ③ ときに**リンパ節腫脹**、肝脾腫、前縦隔腫瘍、  
**頭痛、嘔吐**、精神症状などの**中枢神経症状**、〈中枢神経浸潤〉  
精巣浸潤がみられ、
- ④ 骨髄像で芽球が著増し、〈リンパ性〉  
**ミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色(-)**のとき、

➔ **急性リンパ性白血病(ALL)** を考える。

- 細胞表面マーカーや染色体・遺伝子、細胞形態などを調べ、急性リンパ性白血病の細分類を行う。成人のALLではPh染色体が25%に陽性となる。

**治療** 抗がん剤による**多剤併用化学療法**が中心となる。

### 1. 化学療法：

- a. 寛解導入療法：アントラサイクリン系薬剤(DNR, DXR),  
ビンクリスチン(VCR), プレドニゾン(PSL),  
L-アスパラギナーゼ(L-ASP), シクロホスファミド(CPA)  
などを用いた多剤併用療法。
- b. 寛解後療法：寛解導入に用いなかった薬剤を中心とした多剤併用療法、  
中枢神経での再発予防のためメトトレキサート(MTX)髄注  
などを行う。

2. 造血幹細胞移植：Ph染色体陽性などの予後不良群に対しては、寛解が得られれば考慮する。

## 補足事項

- ALLでは白血球数は白血病細胞の増加の程度によって様々な値を示す。
- また、生化学所見ではLDH上昇、高尿酸血症がみられる。
- 精巣浸潤がみられる場合には、中枢神経への浸潤も示唆される。

## 小児での発症と中枢神経浸潤 急性リンパ性白血病の特徴

- 急性リンパ性白血病(ALL)は急性骨髄性白血病(AML)と比べ、小児に好発し、また、中枢神経浸潤しやすい。

### ALLの特徴

- 小児に多い
- 中枢神経浸潤しやすい

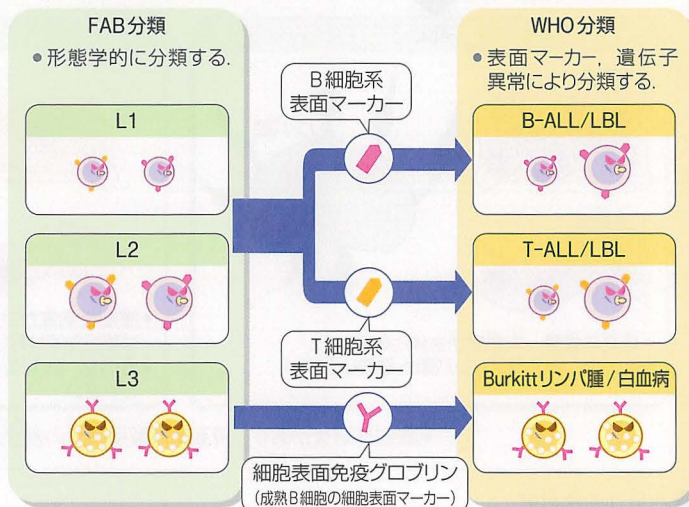
### 中枢神経症状



ALLという項目はない

## WHO分類におけるALLの位置づけ

- FAB分類でのALLは形態学的な特徴によってL1～L3に分類されている(76頁)。この分類は臨床的意義に乏しく、現在はあまり使われていない。
- WHO分類では腫瘍化する細胞の起源が同じであれば、白血病の病態をとろうと悪性リンパ腫の病態をとろうと同一疾患に分類される。
- WHO分類にはALLという項目はなく、リンパ系腫瘍のB前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫(B-ALL/LBL)、T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫(T-ALL/LBL)、Burkittリンパ腫/白血病のうちの白血病の病態をとるものをALLとして扱う。



- WHO分類では細胞表面マーカーをもとに、リンパ芽球をB細胞系、T細胞系に区別する。
- B-ALL/LBL、T-ALL/LBLにはそれぞれいくつかの遺伝子異常があり、予後判定の重要な因子である。
- Burkittリンパ腫/白血病には疾患に特徴的な遺伝子異常があり、細胞表面マーカーと同様、診断に有用である。
- また、Burkittリンパ腫/白血病の腫瘍細胞は幼若なリンパ芽球ではないが、臨床病態が急性白血病に近いため、ALLとして扱われる。

免疫学的・遺伝学的に区別する

## ALLのWHO分類

- WHO分類では、白血病細胞のもつ細胞表面マーカーにより、その起源を特定し、B-ALL/LBL、T-ALL/LBL、Burkittリンパ腫/白血病に分類する。
- 各疾患で、特徴的な染色体・遺伝子異常が見つかっている。

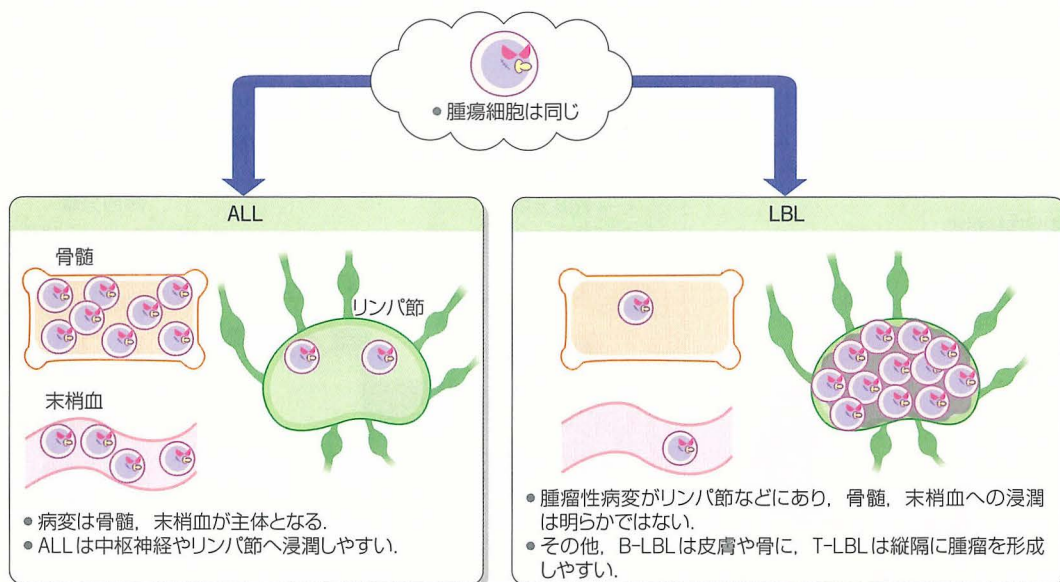
分類		主な染色体・遺伝子異常 (〔 〕は関連する遺伝子)	細胞表面マーカー
BおよびT前駆細胞の腫瘍	B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫(B-ALL/LBL)	t(9;22)[BCR/ABL] t(4;11)[MLL] t(1;19)[E2A/PBX1]	CD19(+) CyCD79a(+) TdT(+)
	T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫(T-ALL/LBL)	t(11;14)[TCRα/δ] t(1;7)[TCRβ]	CD3(+) CD7(+) TdT(+)
成熟B細胞腫瘍	Burkittリンパ腫/白血病	t(8;14)[C-MYC]	CD19(+) CyCD79a(+) TdT(-) slg(+)

●L-アスパラギナーゼ(L-ASP): L-asparaginase ●シクロホスファミド(CPA): cyclophosphamide ●メトトレキサート(MTX): methotrexate ●リンパ芽球性リンパ腫(LBL): lymphoblastic lymphoma ●CD: cluster of differentiation ●細胞質(Cy): cytoplasmic ●TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase ●細胞表面(s): surface ●免疫グロブリン(Ig): immunoglobulin



## 幼若なリンパ芽球の腫瘍 ALLとLBL

- 急性リンパ性白血病 (ALL) とリンパ芽球性リンパ腫 (LBL) はともに幼若なリンパ芽球が腫瘍性に増殖し、病理組織も共通している疾患である。
- そのため WHO 分類では両者は同一疾患として ALL/LBL と表記される。
- 一般的には、骨髄や末梢血に腫瘍細胞が広範に浸潤していれば ALL、病変が腫瘍性で骨髄や末梢血に明らかな腫瘍細胞の浸潤を認めない場合は LBL と診断される。



- 腫瘍性病変があり、骨髄での腫瘍細胞の割合が25%以下の場合には LBL とすることが多い。

## 小児は予後良好 予後因子

- ALL の長期生存率は、成人が15～35%であるのに対し、小児では約80%となっている。
- 予後因子には年齢、診断時白血球数、完全寛解 (CR) までの期間、染色体異常などがある。
- 30歳以上、診断時白血球数が3万/ $\mu$ L以上、CRまでの期間が4週間以上、特定の染色体異常をもつことなどが予後不良因子である。
- 中でも、成人 ALL の約25%にみられる Ph 染色体 (108頁) は最大の予後不良因子である。
- 一方、小児では予後良好の染色体異常が多い。

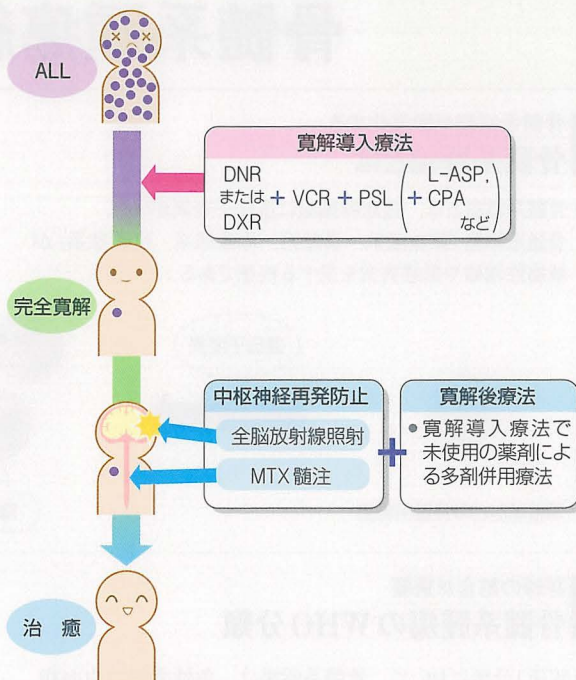
予後因子	良好	不良
年齢	若 (子供アイコン) 30歳	老 (老人アイコン)
診断時白血球数	少 (少細胞アイコン) 3万/ $\mu$ L	多 (多細胞アイコン)
CRまでの期間	短 4週間	長
染色体異常	<p>小児に多い</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 高2倍体 (染色体数&gt;50)</li> <li>● t(12;21): TEL/AML1 遺伝子</li> </ul>	<p>成人に多い</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● t(9;22): Ph 染色体</li> <li>● t(8;14): Burkittリンパ腫/白血病</li> <li>● t(4;11)</li> </ul>

● 予後因子: prognostic factor ● 完全寛解: complete remission ● 染色体異常: chromosome aberration ● 2倍体: diploid  
 ● 再発: relapse ● アントラサイクリン: anthracycline ● 髄注: intrathecal infusion ● 全脳放射線照射: whole brain irradiation  
 ● 血液脳関門: blood-brain barrier ● クモ膜: arachnoid ● クモ膜下腔: subarachnoid cavity ● 脳脊髄液: cerebrospinal fluid

中枢神経への再発予防が重要

## ALLの化学療法

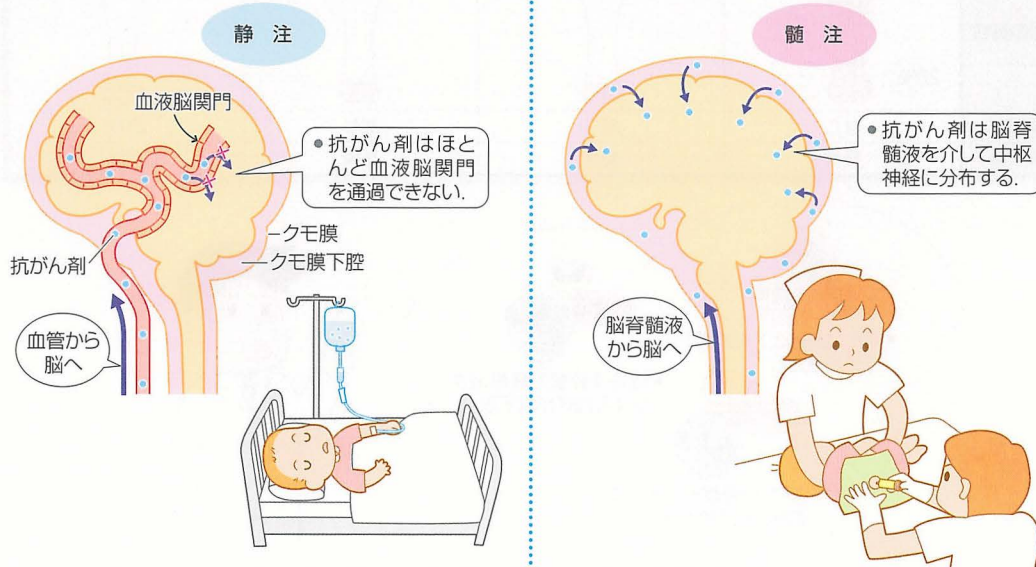
- ALLに対する寛解導入療法では、アントラサイクリン系薬剤のダウノルビシン(DNR)かドキソルビシン(DXR)に、ビンクリスチン(VCR)やプレドニゾロン(PSL)などを併用した多剤併用療法が基本となる。さらに、L-アスパラギナーゼ(L-ASP)やシクロホスファミド(CPA)が併用される場合もある。
- 寛解後療法では、寛解導入に用いなかった薬剤を中心とした多剤併用療法が行われる。
- Ph染色体が陽性の場合、イマチニブ(109頁)を併用した化学療法も考慮する。
- また、ALLでは中枢神経に再発することがしばしばあるため、メトトレキサート(MTX)髄注や全脳放射線照射の併用による予防が重要である。



中枢神経浸潤の予防

## 髄腔内化学療法(髄注療法)

- ALLの白血病細胞は中枢神経に浸潤しやすいため、予防的にまたは治療として抗がん剤を髄注することがある。
- 髄注は腰椎穿刺を施行して抗がん剤を中枢神経へ到達させる方法である。静脈注射では抗がん剤が血液脳関門を通過しづらく、中枢神経に分布しにくい。
- 髄注可能な薬剤はメトトレキサート(MTX)、シタラビン(Ara-C)、副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン[DEX]、プレドニゾロン[PSL])などがある。



● 完全寛解(CR): complete remission ● ダウノルビシン(DNR): daunorubicin ● ドキソルビシン(DXR): doxorubicin ● ビンクリスチン(VCR): vincristine ● プレドニゾロン(PSL): prednisolone ● L-アスパラギナーゼ(L-ASP): L-asparaginase ● シクロホスファミド(CPA): cyclophosphamide ● メトトレキサート(MTX): methotrexate ● シタラビン(Ara-C): cytarabine ● デキサメタゾン(DEX): dexamethasone

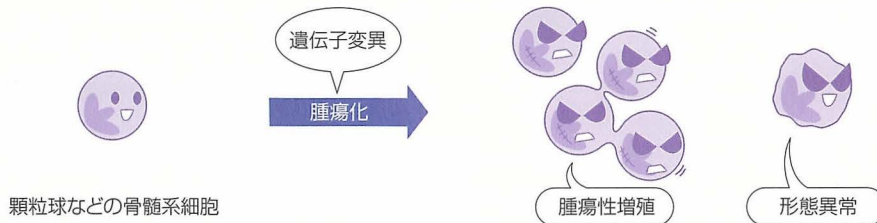


# 骨髓系腫瘍総論

監修  
後藤 明彦





## 骨髓系細胞が腫瘍化する 骨髓系腫瘍とは

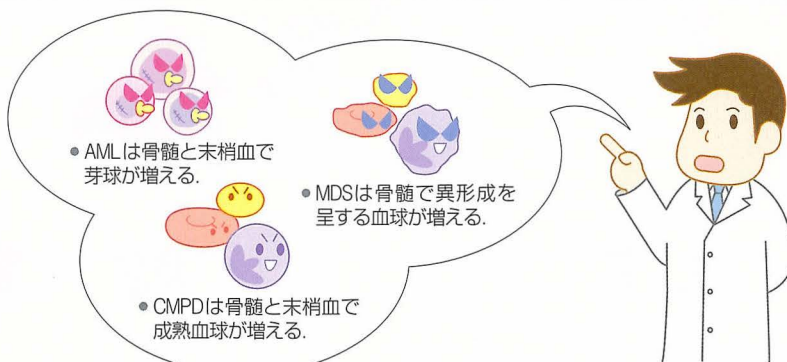
- 骨髓系腫瘍とは、造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、骨髓系細胞（顆粒球系、単球系、赤芽球系、巨核球系）が腫瘍性増殖や形態異常を呈する疾患である。



## 芽球の割合が重要 骨髓系腫瘍のWHO分類

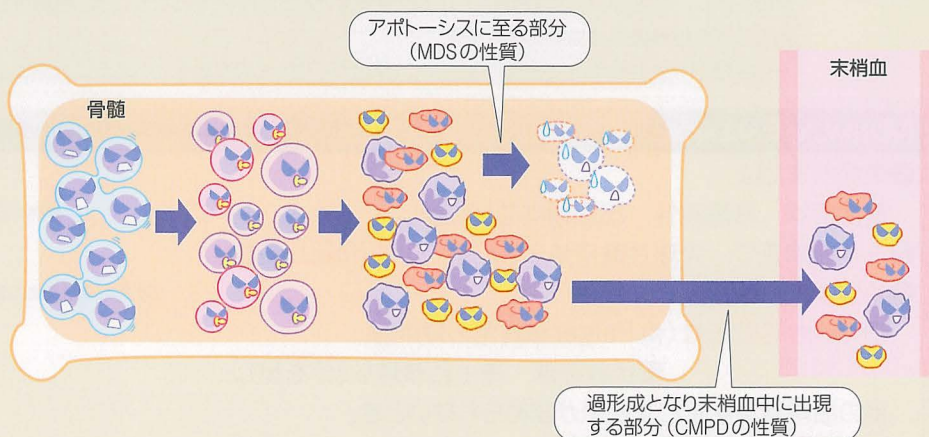
- WHO分類において、骨髓系腫瘍は、急性骨髄性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、慢性骨髄増殖性疾患（CMPD）、骨髓異形成/骨髓増殖性疾患（MDS/MPD）の4つに大別される。
- AMLは骨髓、あるいは末梢血に占める芽球の割合が20%以上のものと定義され、他の骨髓系腫瘍と区別される。

	AML (84頁)	MDS (98頁)	CMPD (102頁)	MDS/MPD (次頁)
特 徴	● 腫瘍細胞が分化能を失うので、幼若な芽球が著増する。	● 細胞増殖よりも細胞異形が顕著。前白血病状態である。	● 造血幹細胞が腫瘍化するが分化能は失われず、成熟血球が著増する。	● MDSとCMPD両方の性質を有する。
芽球の割合	20%以上 	20%以下 	20%以下 	20%以下 
成熟傾向	なし	あり	あり	あり
形 態	異常	異常	正常	異常



## 骨髓異形成／骨髓増殖性疾患

- 骨髓異形成／骨髓増殖性疾患 (MDS/MPD) は WHO 分類において新設された疾患群であり、  
骨髓異形成症候群 (98 頁) と慢性骨髓増殖性疾患 (102 頁) の両方の性質をもつ。

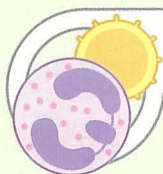


- 異形成を呈する血球が骨髓に出現するが、アポトーシスに至るもの (MDSの性質) と、過形成を呈し末梢血に出現するもの (CMPDの性質) が混在する。
- 結果的に末梢血の血球数は増加する。また Ph 染色体 (108 頁) は陰性である。

### MDS/MPDに含まれる疾患

	特 徴
慢性骨髓単球性白血病 (CMML)	単球の増加と血球の異形成
非定型性慢性骨髓性白血病 (aCML)	異形成を有した様々な成熟段階の好中球増殖
若年性骨髓単球性白血病 (JMML)	小児に生じる顆粒球、単球の増殖と血球の異形成
分類不能型 (MDS/MPD, U)	上記に分類できないもの





D46

# 骨髄異形成症候群(MDS)

監修  
松田 晃

## intro.

後天的に生じる異常造血幹細胞によるクローン性疾患である。複数系統の**骨髄系細胞が異形成を呈し**、臨床的には、**無効造血**による血球減少と**前白血球状態**という2つの特徴をもつ。約1/3が急性骨髄性白血病に移行する。

化学療法や放射線療法に続発するものと、原因が不明なものがある。**中高年に好発する**。

## Words & terms

### IPSS (98頁)

国際予後スコアリングシステム。骨髄中の芽球割合、染色体異常、および血球減少系統数などに基づきMDSの予後を予測するスコアリングシステム。

### モノソミー (98頁)

2倍体の体細胞において本来2個ずつ存在するはずの染色体が1個に減少していること。

### トリソミー (98頁)

2倍体の体細胞において本来2個ずつ存在するはずの染色体が3個に増加していること。

### アルキル化薬 (98頁)

DNAおよび細胞内蛋白質と反応し、結合することにより、DNAの複製とRNAの転写を阻害し、抗腫瘍効果を示す。

### トポイソメラーゼII阻害薬 (98頁)

2本鎖DNAを切断、再結合し、ねじれを解消する酵素であるDNAトポイソメラーゼIIとDNAとの複合体に結合し、DNAトポイソメラーゼIIの働きを阻害することで、抗腫瘍効果を示す。

### 壊疽性膿皮症 (98頁)

丘疹、膿疱などから始まり、壊疽性潰瘍となる。MDSや潰瘍性大腸炎との合併が多い。

### Sweet症候群 (98頁)

四肢や顔面に暗赤～赤色の隆起した局面が単発ないし多発し、発熱・倦怠感を伴う炎症性疾患。MDSとの関連が指摘されている。

## MINIMUM ESSENCE

MDS ; myelodysplastic syndrome

### ①無症状または、

貧血症状、易感染性、出血傾向などを呈し、

〈慢性の経過〉

### ②末梢血検査で、大球性貧血や2系統以上の血球減少を認め、

### ③骨髄は正～過形成であり、

〈再生不良性貧血の除外〉

種々の**血球異形成**(偽Pelger核異常の好中球、環状鉄芽球、微小巨核球など)を呈し、他の血球減少を起こす疾患が認められないとき、

➔ **骨髄異形成症候群(MDS)**と診断する。

●本症では約50%に染色体異常を認める。

**治療** リスク(IPSSなどによる)と年齢により治療法を決定する。

1. 造血幹細胞移植: 55歳未満の全ての患者に考慮する。唯一の根治療法である。
2. 化学療法: 芽球が多い中間～高リスク群が対象。
3. 支持療法(輸血、G-CSF投与など): 低リスク群や他の治療の適応がない場合。



## 補足事項

- 第5染色体長腕欠失(5q-), 第8染色体トリソミー(+8), 第7染色体モノソミー(-7)あるいは長腕欠失(7q-), 第20染色体長腕欠失(20q-)などの染色体異常が約50%にみられる。
- MDSをひき起こす抗がん剤には、アルキル化薬やトポイソメラーゼII阻害薬などがある。
- 支持療法は必要に応じ、全ての症例に対し行われる。

## 無症状のことも多い 症状

- MDSは慢性の経過をたどるため、無症状のことも多く、血液検査などで偶然発見されることもある。
- 自覚症状としては、血球減少に基づくものが多く、特に赤血球減少による貧血症状が前面に出やすい。
- また、皮膚病変として、壊疽性膿皮症やSweet症候群などを呈することもある。

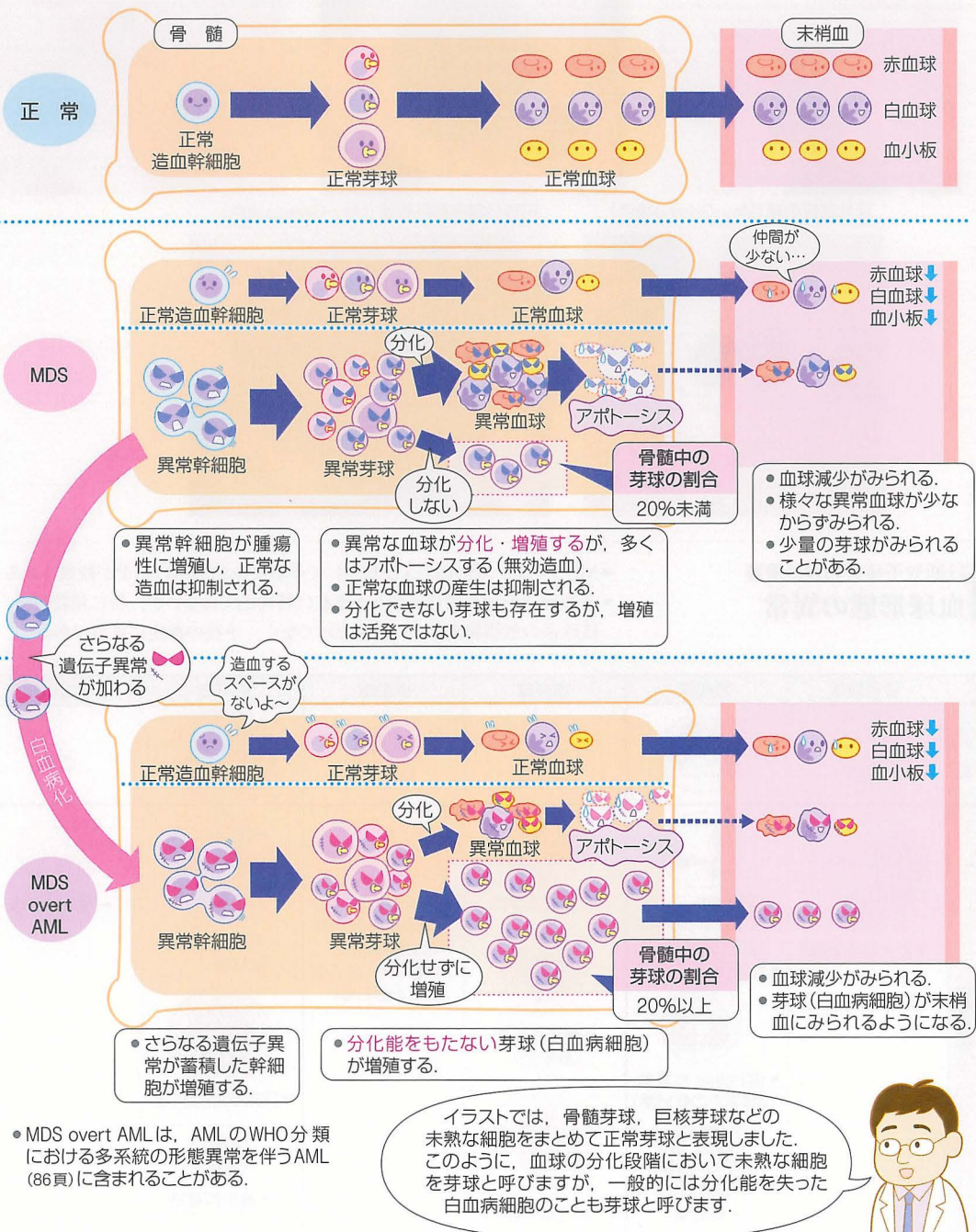


●異形成: dysplasia ●無効造血: ineffective erythropoiesis ●易感染性: susceptibility to infection ●環状鉄芽球: ringed sideroblast ●染色体異常: chromosome aberration ●壊疽性膿皮症: pyoderma gangrenosum ●易疲労感: easy fatigability ●めまい: dizziness ●動悸: palpitation ●遺伝子変異: gene mutation



## 前白血病状態 病態

- MDSは異常造血幹細胞のクローン性増殖に基づく疾患である。
- クローン性に増殖した異常な幹細胞由来の血球は、形態、機能に異常をもち、骨髄内でアポトーシスする（無効造血）。
- 骨髄は、正～過形成である。
- また、異常な幹細胞の増殖は正常造血を抑制する。
- 異常造血幹細胞の遺伝子不安定性のため、遺伝子変異の蓄積が起こり、病期の進行や芽球の増殖に関与する。骨髄中の芽球の割合が20%以上（WHO分類）になると、急性骨髄性白血病（AML）に分類される。
- WHO分類におけるRAEBは白血病への移行率が高い。

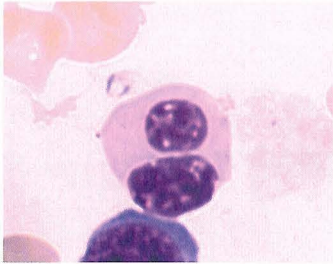




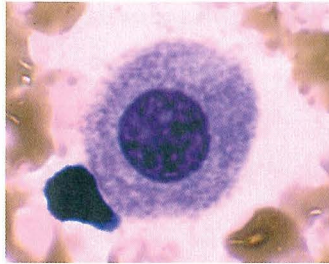
## 様々な異常血球がみられる 骨髓所見

### 骨髓血塗抹標本

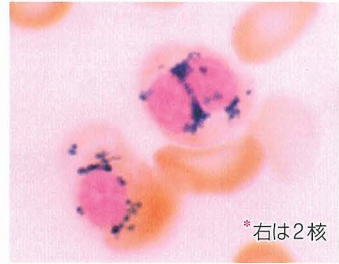
2核の赤芽球 (May-Giemsa 染色)



円形単核巨核球 (May-Giemsa 染色)

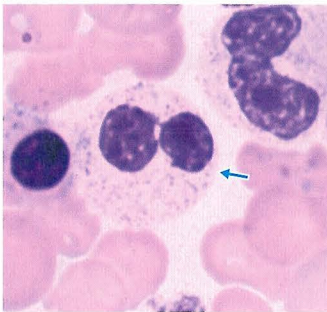


環状鉄芽球 (鉄染色)

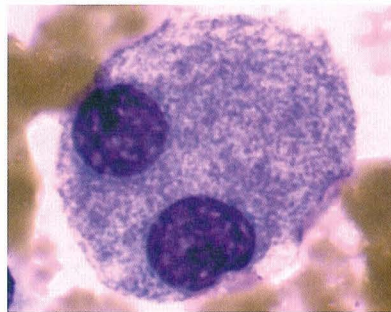


\* 右は2核

低分葉好中球 (May-Giemsa 染色)



円形分離多核巨核球 (May-Giemsa 染色)



## 診断や予後の判定に重要 血球形態の異常

- MDSでは、末梢血および骨髓にて多彩な血球形態の異常が観察される。
- 各血球の形態異常は必ずしも本症に特異的ではないが、特に顆粒球系、巨核球系の形態異常はその診断だけでなく、予後の推定に重要である。

	後骨髓球	顆粒球	赤芽球	赤血球	巨核球	血小板
正常						
異常形態	 ● 巨大後骨髓球	 ● 顆粒減少  ● ペルオキシダーゼ陰性 (好中球)  ● NAPスコア減少  ● 偽Pelger 核異常 (2核までの低分葉)  ● 過分葉	 ● 多核赤芽球  ● 環状鉄芽球 (鉄染色)  ● 巨赤芽球	 ● 正球性赤血球と小球性低色素性赤血球の混在 (特にRARSにおいてみられる)	 ● 円形分離多核巨核球  ● 円形単核巨核球  ● 微小巨核球	 ● 巨大血小板

● 骨髓異形成症候群 (MDS) : myelodysplastic syndrome ● 世界保健機関 (WHO) : World Health Organization ● 急性骨髓性白血病 (AML) : acute myeloid leukemia ● 芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) : refractory anemia with excess blasts ● 不応性貧血 (RA) : refractory anemia ● 環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (RARS) : refractory anemia with ringed sideroblasts

芽球の割合が30%以下から20%以下になった

## MDSのFAB分類とWHO分類

- MDSの病型分類では以前はFAB分類(1982年)が用いられ、骨髄または末梢血で芽球の割合が30%未満をMDS、30%以上を急性骨髄性白血病(AML)とし、MDSは5つに分類されていた。
- 一方、WHO分類(2000年)では、骨髄または末梢血で芽球の割合が20%以上ならばAMLとし、MDSを8つに分類している。これにより、RAEB-tの大部分はAMLに含まれることとなった。
- また、慢性骨髄単球性白血病はWHO分類において新設された骨髄異形成/骨髄増殖性疾患に含まれることとなった。

FAB分類	骨髄所見		WHO分類
	もともとFAB分類にあった基準	WHO分類により付加・変更されたもの	
RA (不応性貧血)	芽球<5% 環状鉄芽球<15%	赤血球にのみ異形成がある	RA (不応性貧血)
		2系統以上で10%以上の細胞に異形成がある	RCMD (多系統の異形成を伴う不応性血球減少症)
RARS (環状鉄芽球を伴う不応性貧血)	芽球<5% 環状鉄芽球≥15%	赤血球にのみ異形成がある	RARS (環状鉄芽球を伴う不応性貧血)
		2系統以上で10%以上の細胞に異形成がある	RCMD-RS (多系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症)
		芽球<5% 第5染色体長腕の欠失がある	5q-症候群 (5q-syndrome)
		赤血球以外の1系統で異形成	MDS-U (MDS, 分類不能型)
RAEB (芽球増加を伴う不応性貧血)	5%≤芽球<20%	5%≤芽球<10%	RAEB-I (芽球増加を伴う不応性貧血-I)
		10%≤芽球<20%	RAEB-II (芽球増加を伴う不応性貧血-II)
RAEB-t (移行期のRAEB)	20%≤芽球<30%	急性骨髄性白血病(84頁)へ	
CMML (慢性骨髄単球性白血病)	芽球<20% +末梢血単球数 ≥1,000/μL	骨髄異形成/骨髄増殖性疾患(97頁)へ	

RAとRARSは、異形成が認められる血球の系統数によってそれぞれ2つに分けられた。

FAB分類でRAIに分類されるもののうち、第5染色体長腕の欠失が認められるものを5q-症候群として新設した。

RAEBの芽球の割合により2つに分かれた。

- WHO分類ではRAとRARSが白血病への移行が少ない予後良好群である。RAEB(特にRAEB-II)は白血病への移行が多い予後不良群であり、RCMDとRCMD-RSがそれに次ぐ。
- MDSの分類に関しては、現在、FAB分類とWHO分類を併記し対応している。



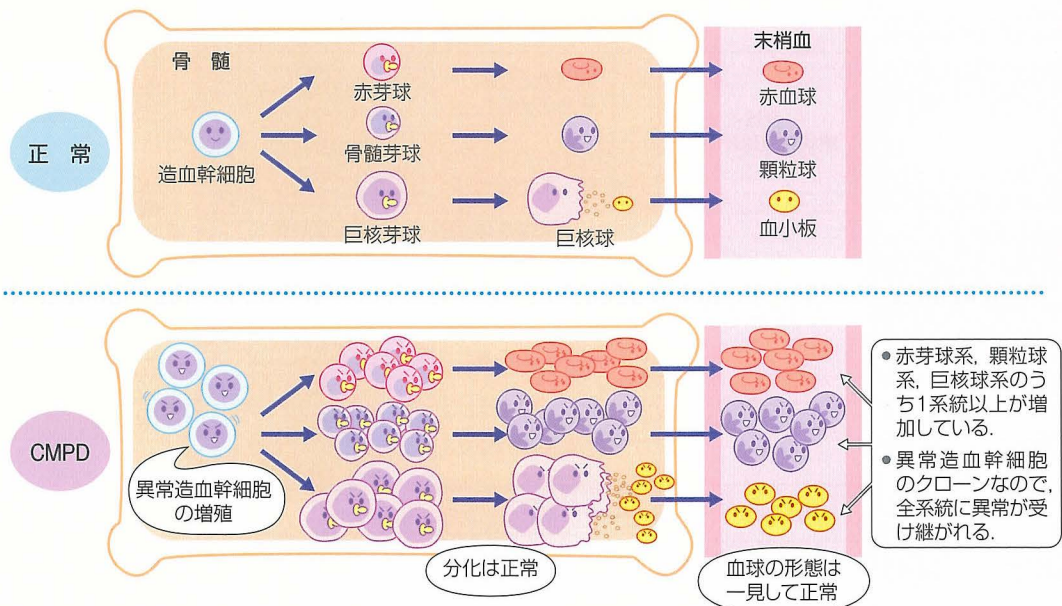
# 慢性骨髓増殖性疾患総論

監修  
後藤 明彦

骨髓系細胞の分化能をもった異常増殖

## 慢性骨髓増殖性疾患とは

- 慢性骨髓増殖性疾患 (CMPD) とは、骨髓における1系統以上の骨髓系細胞 (顆粒球系、赤芽球系、巨核球系) の増殖を特徴とする異常造血幹細胞のクローン性増殖疾患である。
- 異常造血幹細胞には遺伝子変異が関与しており、慢性骨髓性白血病 (104頁) の BCR/ABL 遺伝子 (108頁) や真性赤血球増加症 (110頁) の JAK2 遺伝子変異 (112頁) などが挙げられる。
- CMPD における血球には分化異常はなく、末梢血では一見して正常の顆粒球、赤血球、血小板の増加がみられる。
- 経過は一般的に緩徐であるが、病期の進行とともに最終的には骨髓線維症 (113頁) や芽球が増加した急性白血病 (68頁) に移行することもある。



どの細胞が増殖するかで分類される

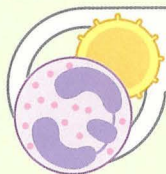
## 慢性骨髓増殖性疾患の WHO 分類

- 慢性骨髓増殖性疾患は、主に増殖する血球の種類によって、7つの疾患に分類される。
- 例外的に慢性特発性骨髓線維症 (113頁) は、増殖した巨核球の刺激によって線維芽細胞が増殖する疾患である。
- また、慢性骨髓増殖性疾患において、Ph 染色体や BCR/ABL 遺伝子は慢性骨髓性白血病からのみ検出され、他の疾患との区別に重要である。

増殖の主体	疾患名
顆粒球	慢性骨髓性白血病 (CML)
赤血球	真性赤血球増加症 (PV)
血小板	本態性血小板血症 (ET)
線維芽細胞	慢性特発性骨髓線維症 (CMF)
好中球	慢性好中球性白血病 (CNL)
好酸球	慢性好酸球性白血病 / 好酸球増加症候群 (CEL/HES)
様々	分類不能型 (CMPD, U)







C92.1

# 慢性骨髄性白血病 (CML)

監修  
後藤 明彦

## intro.

染色体異常 (Ph 染色体) をもつ造血幹細胞のモノクローナルな腫瘍性増殖による疾患であり、**各成熟段階の顆粒球増加**を特徴とする。

無治療の場合 3～5 年程度持続する慢性期を経て、芽球が著増する急性白血病類似の病態へ**急性転化**を起こし死亡する。30～40 歳の発病が多い。

## Words & terms

### IFN $\alpha$ [104頁]

抗ウイルス作用や抗腫瘍作用を持つ糖蛋白であり、ウイルス感染症や悪性腫瘍の治療に臨床応用されている。血液疾患では CML などに用いられる。

### TdT [105頁]

DNA の 3' OH 末端に数個のヌクレオチドを付加する核酸合成酵素である。通常では胸腺細胞などの未熟リンパ球で認められるため、急性リンパ性白血病のマーカーとして有用である。

## MINIMUM ESSENCE

## CML : chronic myelogenous leukemia

### ① 30～40 歳代に多く、

### ② 無症状、

〈自覚症状に乏しい〉

進行例では、微熱、全身倦怠感、体重減少 (代謝亢進による症状) がみられ、

### ③ 腹部膨満感 (肝脾腫、ときに巨脾) を伴い、

### ④ 血液検査にて、

**WBC  $\uparrow\uparrow\uparrow$**  (各成熟段階の顆粒球  $\uparrow$  = 白血病裂孔 (-), **好中球  $\uparrow\uparrow$** , **好酸球・好塩基球  $\uparrow$** )

RBC  $\rightarrow$  or  $\downarrow$ , 血小板数  $\uparrow$ , **Vit. B<sub>12</sub>  $\uparrow$** , LDH  $\uparrow$ , 尿酸  $\uparrow$

**好中球アルカリホスファターゼ (NAP) スコア  $\downarrow$**  (慢性期の場合) を認め、

### ⑤ 染色体分析にて、**骨髓細胞の Ph 染色体 [t(9;22)]** を検出するか、〈95% で陽性〉

遺伝子解析にて、末梢血白血球 or 骨髓細胞の

**BCR/ABL 融合遺伝子**を確認すれば、〈CML の病因〉

→ **慢性骨髄性白血病 (CML)** と診断する。

**治療** 急性転化を起こさせないことが重要である。

### 1. 薬物療法: **イマチニブ (グリベック<sup>®</sup>)** $\Rightarrow$ 第一選択

IFN  $\alpha$ , ハイドロキシウレア (代謝拮抗薬)

### 2. **同種造血幹細胞移植**: イマチニブに抵抗性がある, 50～55 歳未満の症例

## 補足事項

- 近年では、健康診断により無症状のうちに検査値異常から偶然発見されるケースが増えている。
- CML では血清ビタミン B<sub>12</sub> の増加がみられる。これは白血球の破壊により白血球内に多量に存在するビタミン B<sub>12</sub> が逸脱するためである。
- かつては、CML に対してアルキル化薬のブスルファンがよく用いられたが、現在ではイマチニブが慢性期の治療薬の第一選択となっている。
- イマチニブは CML のみならず、GIST (消化管間質腫瘍) にも適応がある。GIST では KIT というチロシンキナーゼが発現し、異常増殖シグナルを出している。イマチニブは、この KIT の ATP 結合部位に競合的に結合し、増殖シグナルを抑制することで効果を発揮する。
- 原爆被害者の追跡調査研究において、放射線被爆量に相関して CML や ALL のリスクが特に上昇することが報告されており、CML 発症の 1 つの原因に放射線被爆が挙げられる。

● 微熱 : low grade fever ● 代謝亢進 : hypermetabolism ● 腹部膨満感 : abdominal distension ● 脾腫 : splenomegaly ● 白血病裂孔 : leukemic hiatus ● 融合遺伝子 : fusion gene ● 同種造血幹細胞移植 : allogeneic stem cell transplantation ● 無症状 : asymptomatic ● 致死的 : fatal ● イマチニブ : imatinib ● 肝脾腫 : hepatosplenomegaly ● 骨痛 : bone pain

# CMLの急性転化

## MINIMUM ESSENCE

BC : blast crisis

### Words & terms

チロシンキナーゼ

〔108頁〕

アミノ酸であるチロシンにリン酸基を付加するリン酸基転移酵素の総称。細胞内の情報伝達に関与しており、がん細胞の増殖に重要な働きをしている。

アポトーシス 〔108頁〕

個体をよりよい状態に保つために起こる管理・調節された細胞の自殺。すなわちプログラムされた細胞死のこと。ネクローシス（壊死）と対立する概念である。

### ① CMLの経過中に、

② 発熱、脾腫増大、リンパ節腫脹の増大、骨痛・関節痛の悪化がみられ、

③ 血液検査にて、芽球の増加、RBC・血小板数↓↓

〈白血病裂乳の出現〉

NAPスコア↑, LDH↑↑, 尿酸↑, CRP(+)を認め、

④ 骨髓検査にて、芽球が30%以上(しばしばdry tap)のとき、

→ CMLの急性転化 を考える。

**治療** 治療は極めて困難である。

1. イマチニブ(グリベック®)

2. 多剤併用化学療法

TdT活性 → 2/3で(-) : AML type ⇨ AMLに準じた療法  
→ 1/3で(+) : ALL type ⇨ ALLに準じた療法

※ TdT(DNA合成酵素)活性の有無によりAML typeかALL typeの鑑別が可能。

3. 同種造血幹細胞移植 : 50~55歳未満の場合

補足事項

● CMLの急性転化における病態や、細胞形態や細胞表面マーカーは、急性白血病(68頁)と同様である。

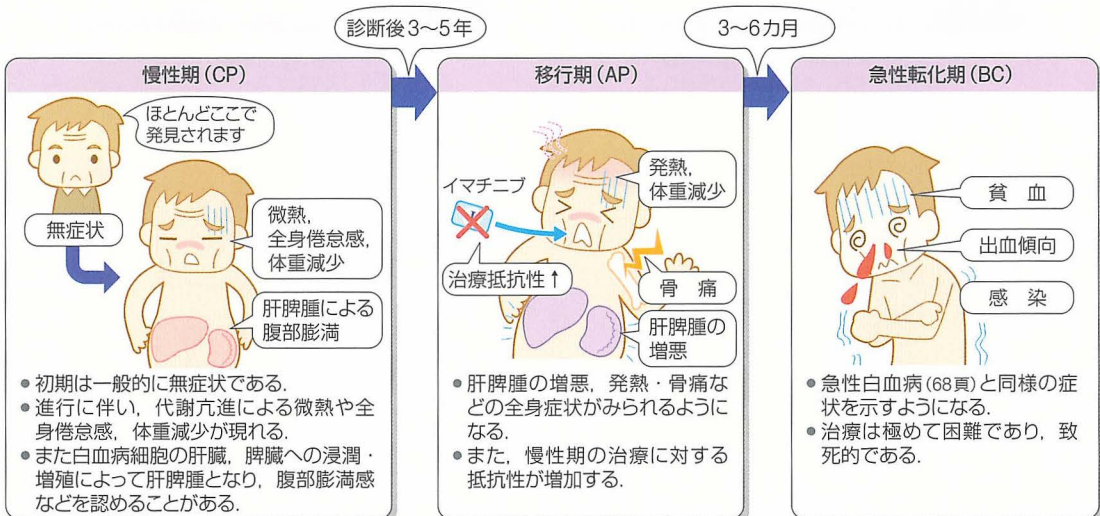
骨髄系腫瘍

慢性骨髄性白血病(CML)

致死的な急性転化に至る

## 症状と自然経過

- 慢性骨髄性白血病(CML)では慢性期、移行期、急性転化期と段階的に悪化度が進行する。
- 一般的に、ほとんど自覚症状のない慢性期に診断され、無治療の場合平均4年で移行期や急性転化期に進行する。
- 急性転化すると、貧血や感染症、出血傾向など急性白血病と同様の症状を呈し、死に至る。
- 多くは急性転化の前に移行期を経るが慢性期から直接急性転化期に進行する場合もある。



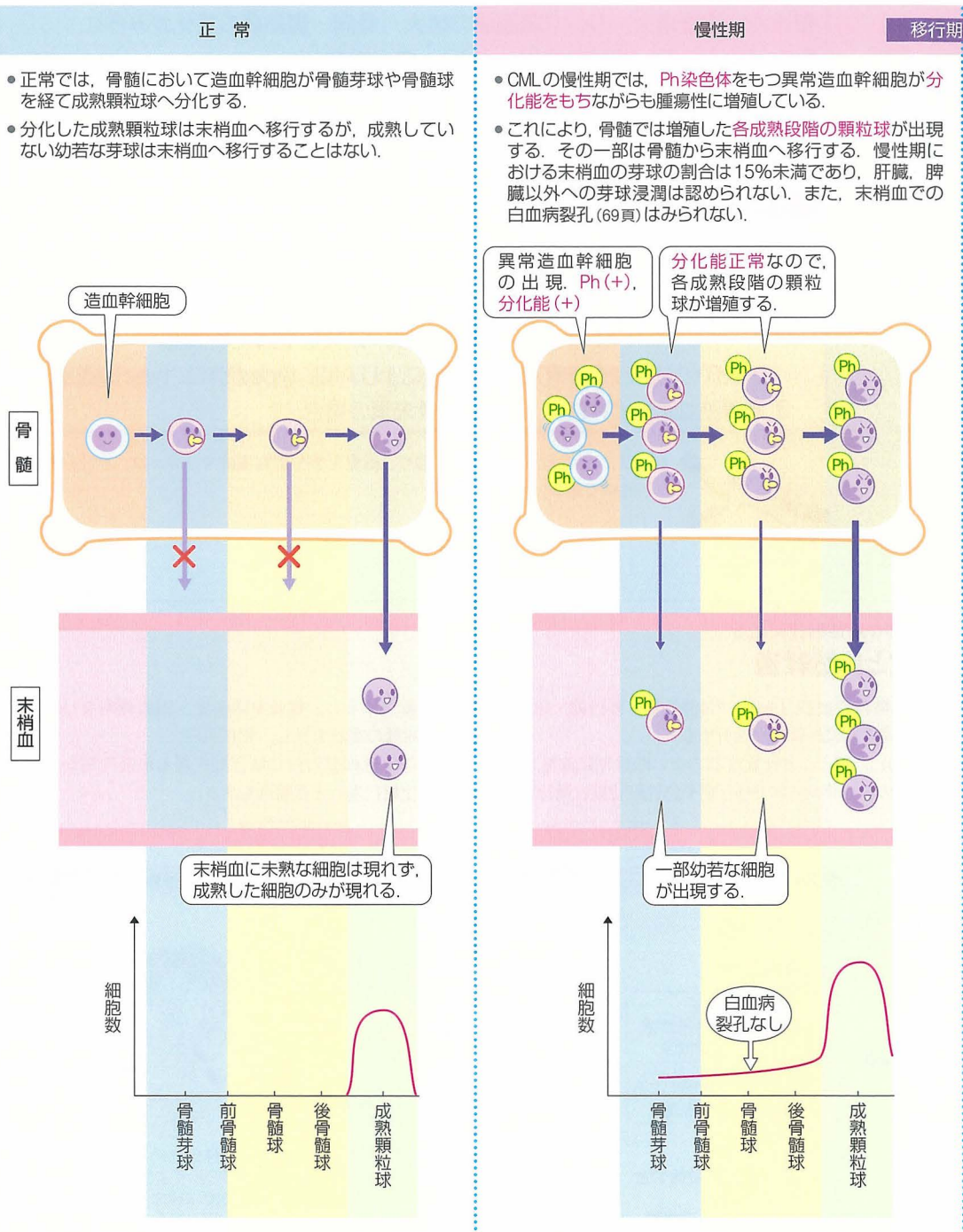
● 慢性骨髄性白血病(CML) : chronic myelogenous leukemia ● フィラデルフィア(Ph) : Philadelphia ● 好中球アルカリホスファターゼ(NAP) : neutrophil alkaline phosphatase ● インターフェロンα (IFNα) : interferon α ● 末端デオキシヌクレオチド転移酵素(TdT) : terminal deoxynucleotidyl transferase ● 慢性期(CP) : chronic phase ● 移行期(AP) : accelerated phase ● 急性転化期(BC) : blast crisis ● 乳酸脱水素酵素(LDH) : lactate dehydrogenase



慢性期では、各成熟段階の白血球が増殖する

## 慢性骨髄性白血病 (CML) の病態

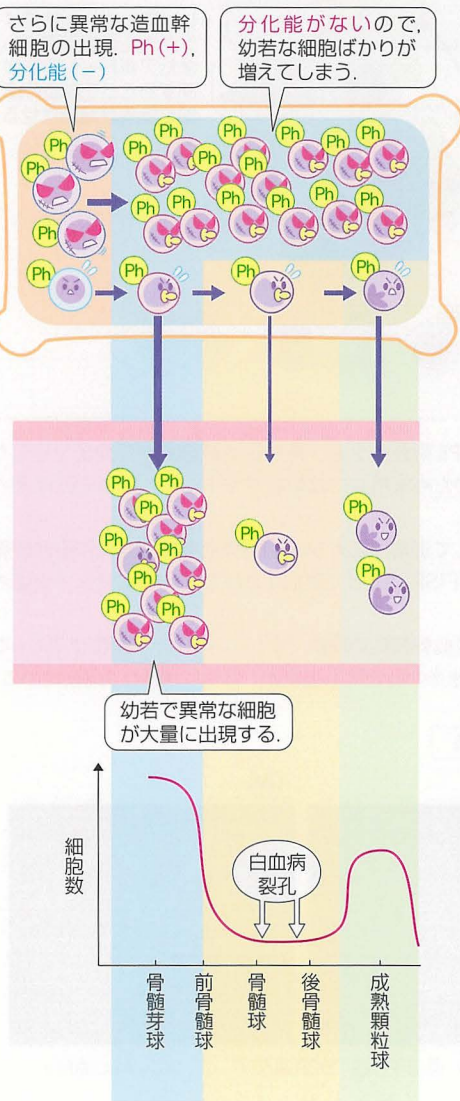
- CML は、突然変異 (Ph 染色体の発生) を起こした異常造血幹細胞が腫瘍性増殖をきたす疾患である。



● 突然変異: mutation ● 肝臓: liver ● 脾臓: spleen ● 芽球: blast ● 白血病裂孔: leukemic hiatus ● 病期: disease stage  
 ● 遺伝子不安定性: genomic instability ● 早期診断: early diagnosis ● リンパ節腫大: lymph node enlargement ● 出血傾向: bleeding tendency ● 貧血: anemia

## 急性転化期

- 病期が進行すると、異常造血幹細胞の遺伝子不安定性のために**新たな遺伝子異常**が付加される。これにより**分化能を失った**異常造血幹細胞が出現し、急性白血病(68頁)に類似した病態へと移行する。
- 骨髄や末梢血で幼若な芽球の割合が30%以上となり、肝臓、脾臓以外への芽球の浸潤がみられる。また、末梢血では白血病裂孔がみられる。

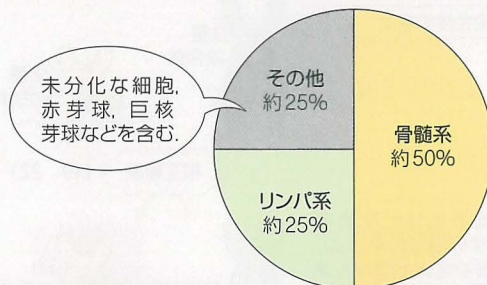


- 増える芽球の種類は様々であるが多くの場合は骨髄系の芽球である。図は骨髄芽球が増える場合を示している。

実は、骨髄系だけではない

## 急性転化で増加する芽球の種類と割合

- 慢性期のCMLは骨髄系細胞が増殖するが、急性転化した際に必ずしも骨髄系芽球が増殖するとは限らない。
- CMLの急性転化は、増加する芽球の特徴によっていくつかの種類に分けられる。
- 約50%は骨髄系、25%はリンパ系、残りの25%は未分化な細胞、赤芽球、巨核芽球などが占める。



## Advanced Study

### 急性転化の早期診断基準

- 症例の95%は、急性転化期に死亡するため、急性転化を早期診断し防ぐことは非常に重要である。
- 以下のような基準を参考に急性転化を疑う。

大指標	① 慢性期治療に抵抗し、縮小傾向を欠くか、または急激に再腫大する脾腫	
	② 末梢血または骨髄における骨髄芽球 $\geq 5\%$	
	③ 末梢血または骨髄における前骨髄球 $\geq 20\%$	
	④ 付加的染色体異常	
	⑤ 著明なリンパ節腫大、その他の腫瘍形成	
小指標	① 原因不明の発熱( $38^{\circ}\text{C}$ 以上)	
	② 四肢の神経痛様疼痛	
	③ 出血傾向の出現	
	④ 原因不明の貧血(赤血球 $300\text{万}/\mu\text{L}$ 以下)	
	⑤ 血小板数著減( $10\text{万}/\mu\text{L}$ 以下)、または著増( $300\text{万}/\mu\text{L}$ 以上)	
	⑥ 慢性期治療に抵抗する白血球数の増加( $5\text{万}/\mu\text{L}$ 以上)	
	⑦ 末梢血または骨髄中の好塩基球の著増( $20\%$ 以上)	
	⑧ 骨髄穿刺 "dry tap" (115頁)	
	⑨ CRP陽性化	
	⑩ NAPスコア(49頁)上昇(スコア $\geq 100$ )	

### 慢性骨髄性白血病急性転化の早期診断基準

1. 大指標のみ3項目以上
2. 大指標2項目以上 + 小指標1項目以上
3. 大指標1項目以上 + 小指標2項目以上
4. 小指標のみ5項目以上

以上のうちいずれかに該当する場合を急性転化とする。

(喜多嶋らの基準)

● 慢性骨髄性白血病(CML): chronic myelogenous leukemia  
スファターゼ(NAP): neutrophil alkaline phosphatase

● C反応性蛋白質(CRP): C-reactive protein ● 好中球アルカリホ



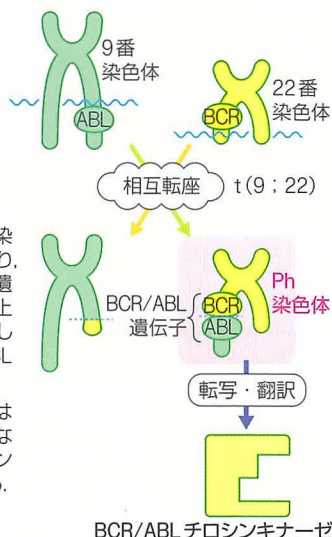
## CML でみられる染色体異常

### Ph 染色体

- CML は、9 番染色体と 22 番染色体の相互転座により生じる Philadelphia 染色体 (Ph 染色体) が原因となっており起こされる。染色体分析を行うと、CML 患者の 95% 以上で Ph 染色体が認められる。
- Ph 染色体は、成人の ALL (92 頁) でも 25~40% の症例に認められる。

#### Ph 染色体の発生

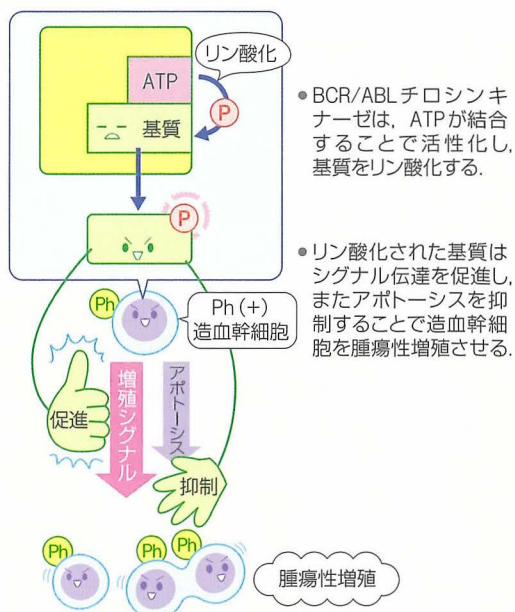
- 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座により、9 番染色体上の ABL 遺伝子と 22 番染色体上の BCR 遺伝子が融合して、異常な BCR/ABL 遺伝子が生じる。
- BCR/ABL 遺伝子からは腫瘍性増殖の原因となる BCR/ABL チロシンキナーゼがつくられる。



## 腫瘍性増殖の原因

### BCR/ABL チロシンキナーゼ

- CML では、BCR/ABL チロシンキナーゼが、造血幹細胞の増殖シグナルを促進することで腫瘍性増殖を起こす。

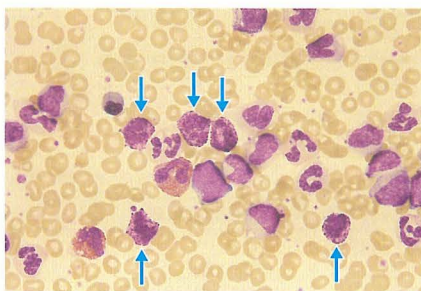


## 各成熟段階の血球がみられる

### CML 慢性期の末梢血所見

- CML の慢性期では、Ph 染色体をもつ異常造血幹細胞が分化能を有した状態で増殖する。このため末梢血では顆粒球を中心とした各成熟段階の血球の増殖がみられる。
- 増殖する血球は一見して正常に見えるが、Ph 染色体をもつ異常造血幹細胞のクローンであり、FISH 法などで確認すれば BCR/ABL 遺伝子が認められる。
- また、染色体異常は造血幹細胞の段階で生じているので、顆粒球系のみならず、巨核球系、赤芽球系の全骨髓系細胞と、リンパ系細胞にも検出される。

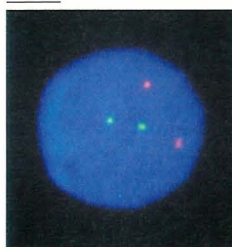
#### 末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



- 各成熟段階の血球の増殖がみられる。
- 好塩球 (→) の増加はほぼ全例でみられる。

#### FISH 法

##### 正常



##### CML



● ABL 遺伝子 ● BCR 遺伝子 ● BCR/ABL 遺伝子

- FISH 法では、蛍光色素で標識した遺伝子特異的なプローブを直接核内で反応させることで、遺伝子異常を視覚化することができる。

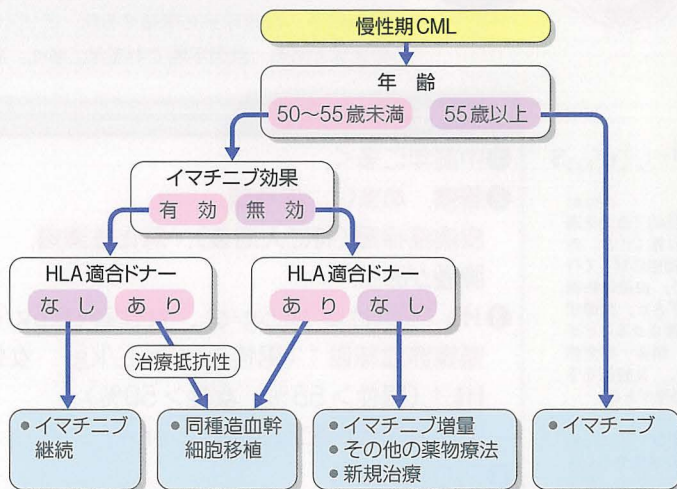
急性転化へ進ませない

## 治療

- CMLは未治療の場合、診断後平均4年で急性転化に至り死亡する。このため、ほとんど症状のない慢性期においても治療が必要である。
- CMLの治療法には薬物療法と同種造血幹細胞移植(147頁)があり、後者は唯一根治をもたらす治療法である。
- CMLの治療方針は、病期や患者の年齢、HLA(147頁)適合ドナーの有無、初期薬物療法の治療効果をもとに決定される。
- 治療効果は、血液所見でみる血液学的効果、Ph染色体の残存率でみる細胞遺伝学的効果、BCR/ABL mRNAの残存率でみる分子生物学的効果で判定する。
- 急性転化した場合、イマチニブや急性白血病治療に準拠した薬物療法による寛解導入(79頁)を図った後、積極的に移植を行うが、いずれも長期生存は望めない。

## 治療法選択のながれ

- 治療および薬物療法の第一選択は、現在ではイマチニブである。

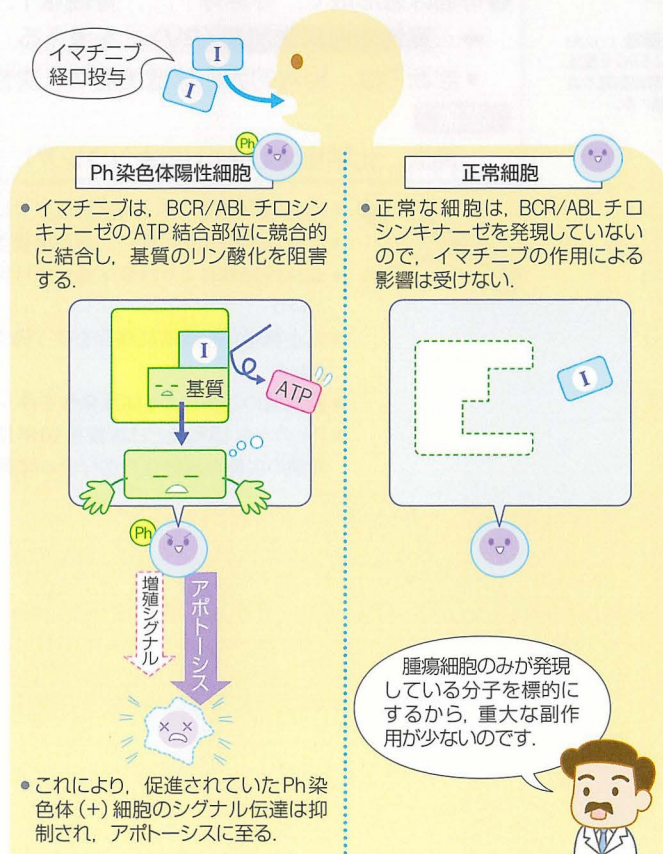


- 従来は、造血幹細胞移植の適応例の場合、早期に移植が進められてきたが、現在ではイマチニブ治療が無効である症例に限定されている。

## 第一選択薬

## イマチニブの作用

- CML治療の第一選択薬はイマチニブで、これはBCR/ABLチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬剤である。
- 単独治療で血液学的寛解は97%の患者で達成でき、Ph陽性細胞は82%の症例で消失する。また5年生存率は95%に達することが報告されている。
- ただし、皮疹、浮腫、嘔気など軽度の副作用が少なくないことや、薬価が高い(1日あたり4000円以上の負担となる)ことから、服薬を自己中断してしまうことがある。しかし、イマチニブの服用を中断すれば、その多くが再発するため、服薬の重要性を説明し、コンプライアンスの向上に努めなければならない。







D45

# 真性赤血球増加症

監修  
後藤 明彦

## intro.

骨髓の造血幹細胞が腫瘍性増殖をきたし、**赤芽球系の細胞が増殖**する疾患である。他にも顆粒球系、巨核球系も増殖するが、**エリスロポエチンに対する感受性**が高い赤芽球系の増殖が主体である。原因不明で中高年に多く、わが国の発生頻度は欧米よりも低い。

## MINIMUM ESSENCE

PV ; polycythemia vera

- ① 中高年に多く、
- ② **頭痛、めまい、赤ら顔、皮膚瘙痒感**(特に入浴後)、**消化性潰瘍**、**脾腫**があり、  
〈血液粘稠度増加〉  
〈高ヒスタミン血症〉
- ③ **Hb ↑** (男性  $\geq 18.5\text{g/dL}$ , 女性  $\geq 16.5\text{g/dL}$ ),  
**循環赤血球量 ↑** (男性  $\geq 36\text{ mL/kg}$ , 女性  $\geq 32\text{ mL/kg}$ )  
**Ht ↑** (男性  $> 55\%$ , 女性  $> 50\%$ )  
**エリスロポエチン (EPO) ↓** or →, 〈赤血球数 ↑ による反応性の低下〉
- ④  $\text{PaO}_2 \geq 92\%$  〈二次性赤血球増加症との鑑別〉
- ⑤ **RBC ↑↑↑**, **WBC ↑**, **血小板数 ↑**, **NAP スコア ↑**, **Vit.B<sub>12</sub> ↑**, **尿酸 ↑**,  
**Ph 染色体 (-)**,
- ⑥ 骨髓は過形成で、**赤芽球 ↑↑↑**, 骨髓球 ↑, 巨核球 ↑ のとき、  
 → **真性赤血球増加症 (PV)** を考える。  
 ● 診断では、相対的赤血球増加症や二次性赤血球増加症を除外することが大切。

## 治療

瀉血、化学療法(ハイドロキシウレア)、抗血小板療法(低用量アスピリン)

## 補足事項

- 赤血球数増加に伴う血液粘性上昇により、高血圧や血栓症を伴うこともある。
- 赤血球産生亢進に伴い、鉄が消費され鉄欠乏状態に陥ることがある。
- 血栓性閉塞により四肢末端に焼け付くような痛みが生じることがあり、肢端紅痛症という。
- 血小板増加や肢端紅痛症を伴う例では、低用量アスピリンによる抗血小板療法が行われる。
- 尿酸値の上昇による痛風発作を伴うこともある。
- PVのうち15%ほどは診断後10年以上経過すると、消耗期とよばれる状態に移行し、骨髓の広範な線維化と進行性の脾腫を認める。

## Words & terms

瀉血 〔110頁〕

治療目的で血液を適量取り除くこと。赤血球増加症に対して行うことで、血液の粘稠度を低下させ、循環状態を改善させることができる。頭痛・疲労感を軽減し、血栓症を予防する効果がある。

ヒスタミン 〔111頁〕

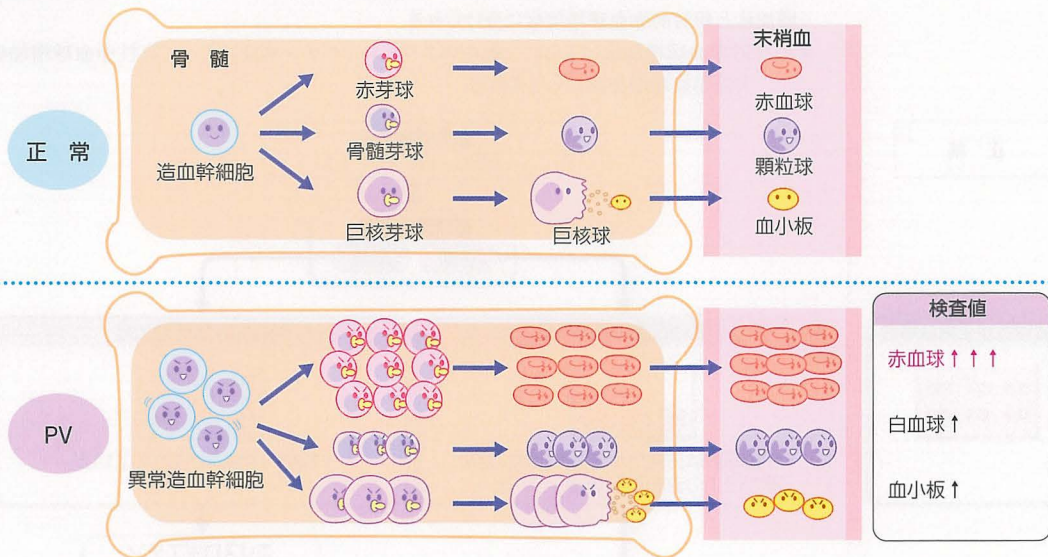
組織の損傷やアレルギー反応により、肥満細胞や好塩基球から分泌される。血管透過性を亢進させ浮腫を起したり、胃酸分泌を刺激したりする。

EPO産生腫瘍 〔112頁〕

随伴的にEPOを産生する腫瘍。腎細胞癌や血管芽細胞腫に多い。

## 赤血球が著増する 病態

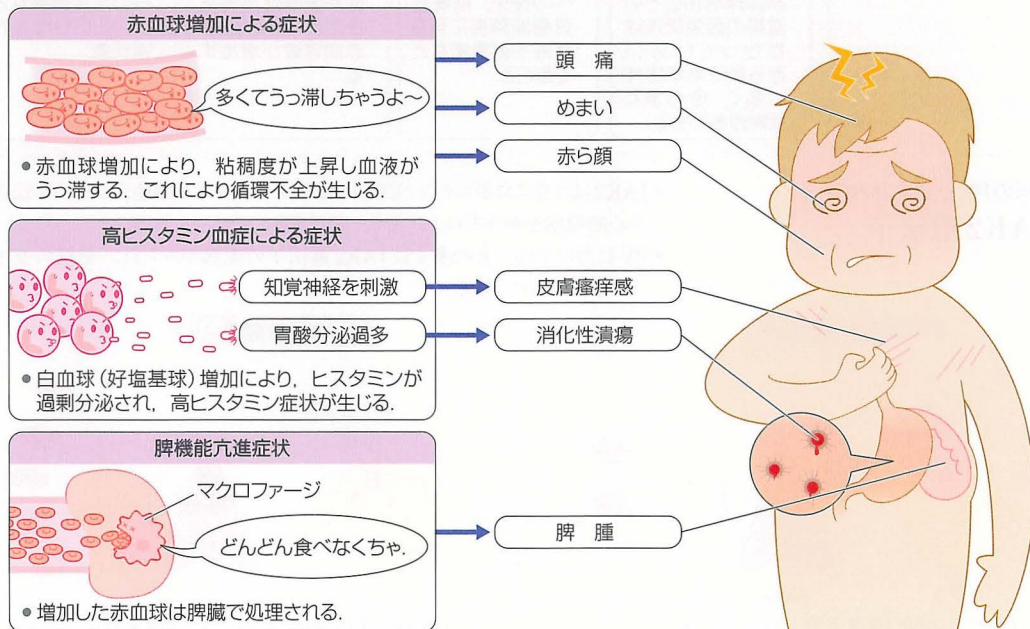
- 真性赤血球増加症 (PV) では造血幹細胞に遺伝子変異が生じた結果、腫瘍性の増殖をきたし全血球数が増加する。特に赤血球数は絶対的に著増する。



- 増加した白血球は機能的に正常で、NAP スコア (49 頁) は上昇する。

## 赤血球増加、ヒスタミン高値、脾機能亢進による 症状

- PV では、赤血球増加による症状、高ヒスタミン血症による症状、脾機能亢進による症状がみられる。

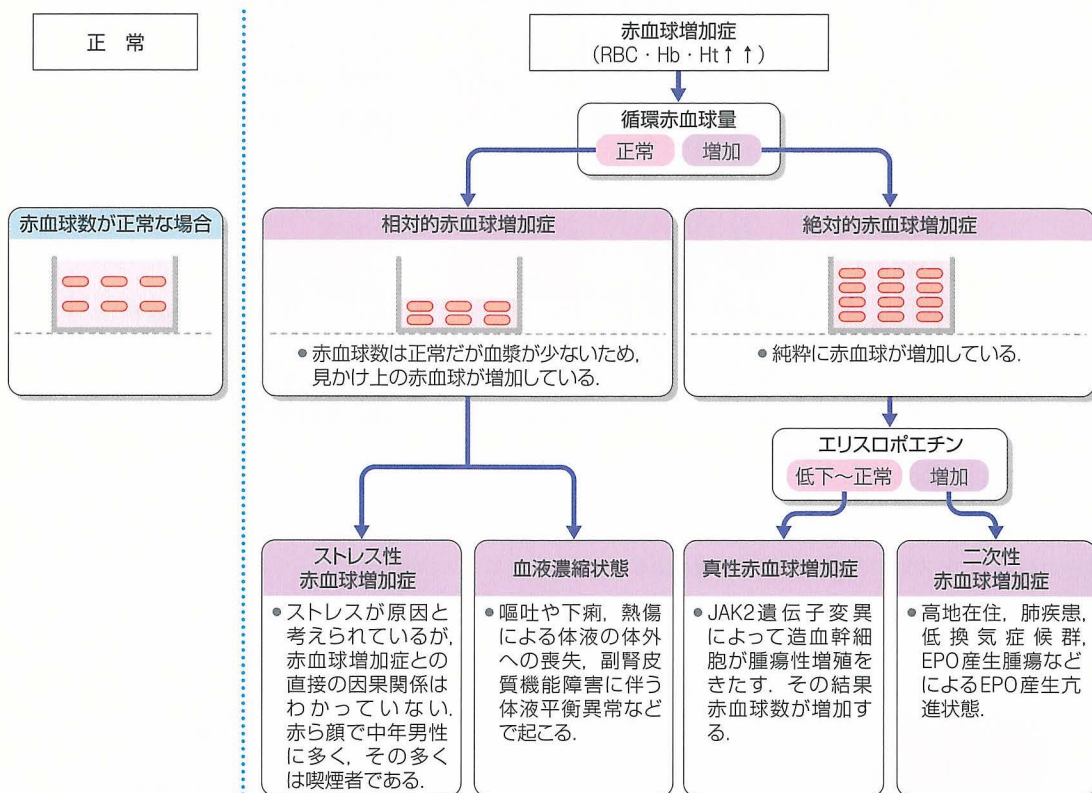


- 赤血球増加による症状を抑えるためには瀉血を行い、ヘマトクリット (11 頁) を 45% 以下に保つようにする。
- 瀉血のみでは不十分な場合には、ハイドロキシウレアを併用する。



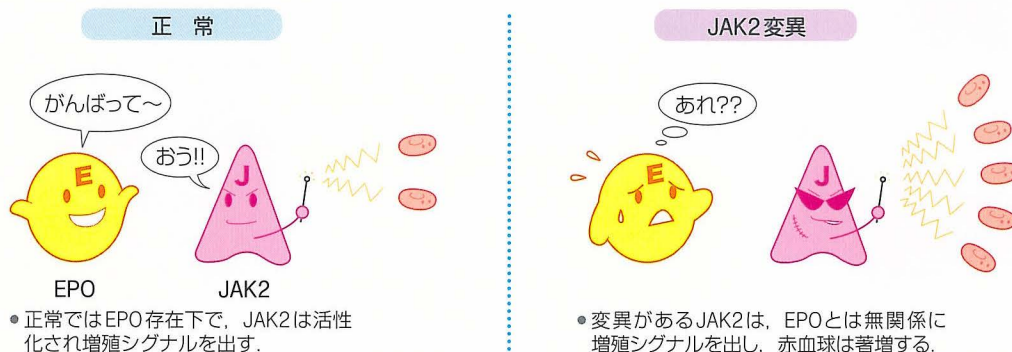
## PVの診断に重要 鑑別診断

- 真性赤血球増加症 (PV) と診断するためには、他の赤血球増加症との鑑別が必要である。
- 赤血球増加症は、末梢血中の赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (Hb) あるいはヘマトクリット (Ht) が増加した状態であり、その循環赤血球量を調べることで、絶対的赤血球増加症と相対的赤血球増加症に分けられる。
- 絶対的赤血球増加症はさらに、血中のエリスロポエチン濃度によって真性赤血球増加症と二次性赤血球増加症に分けられる。

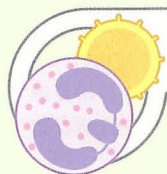


## 多くのPVで変異がみられる JAK2遺伝子

- JAK2はエリスロポエチン (EPO) などのサイトカイン細胞内シグナル伝達の中心的役割を担うチロシンキナーゼである。
- PVにおいては、その多くにJAK2遺伝子の変異がみられ、発症の原因の一つと考えられている。



- JAK2の変異はPV以外にも、本態性血小板血症(116頁)や、慢性特発性骨髓線維症(次頁)でもみられるが、その頻度はPVよりも低い。
- JAK2の変異は、JAK2蛋白の617番目のバリン(V)がフェニルアラニン(F)に置換されたV617F変異によるものが多い。



D47.1

# 骨髄線維症 (MF)

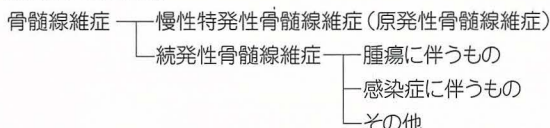
監修  
後藤 明彦

## intro.

骨髄の**広範な線維化**をきたす疾患の総称であり、慢性骨髄増殖性疾患の1つである**慢性特発性骨髄線維症**と、他疾患に伴って生じる**続発性骨髄線維症**に大別される。

骨髄は **dry tap** を呈し、**髄外造血**と**白赤芽球症**が特徴的にみられる。

## ■ 骨髄線維症の分類



## Words & terms

**白赤芽球症** (113頁)  
末梢血中に顆粒球系および赤芽球系の前駆細胞が認められる状態をいう。骨髄線維症、DIC、粟粒結核などで認められる。

**大理石病** (115頁)  
破骨細胞の機能低下により、骨が異常に硬くなり、もろくて折れやすくなる全身性の骨疾患。

**全身性エリテマトーデス (SLE)** (115頁)  
様々な自己の抗原に対して抗体を産生してしまう臓器非特異的自己免疫疾患で、極めて多彩な症状を呈する。20～40歳の女性の発症が圧倒的に多い。

**特発性門脈圧亢進症** (115頁)  
門脈圧亢進症状 (脾腫、汎血球減少、食道・胃静脈瘤、腹壁静脈怒張、腹水など) を呈しながら、原因疾患 (肝内外門脈閉塞、肝静脈閉塞、肝硬変など) を証明しえない病態。Banti 症候群とほぼ同義。

## 慢性特発性骨髄線維症 (CIMF)

## intro.

造血幹細胞が腫瘍性増殖をきたし、そこで生じた巨核球を中心とした異常クローンからサイトカインが分泌されて**線維芽細胞**が反応性に増殖し (正常クローン)、骨髄を線維化していく疾患。

## MINIMUM ESSENCE

CIMF : chronic idiopathic myelofibrosis

- ① **高齢者**に多く、
- ② **貧血**、**巨大脾腫**、肝腫大があり、
- ③ 末梢血には**涙滴赤血球**や**幼若顆粒球**、**赤芽球**が出現し、  
(tear drop cell) (白赤芽球症)
- ④ **NAP スコア ↑**、尿酸 ↑、LDH ↑、**Ph 染色体 (－)**
- ⑤ **骨髄穿刺では、dry tap**、  
骨髄生検では**骨髄の線維化**、巨核球 ↑、硬骨化がみられ、
- ⑥ **他の骨髄線維症をきたす疾患が除外**されるとき、  
→ **慢性特発性骨髄線維症 (CIMF)** と診断する。

※本症のフェロカイネティクスでは、脾・肝で髄外造血所見がみられる。

**治療** 造血幹細胞移植が唯一の根治療法であるが、適応となる患者は少なく、対症療法が主体となる。

## 補足事項

- 白赤芽球症をきたす疾患は、骨髄線維症、がんの骨髄転移、粟粒結核などがある。
- 巨大脾腫が脾梗塞を起こし、左季肋部～左肩痛を生じることがある。
- 近年、サリドマイドとプレドニゾロンの併用療法の有用性が報告されている。

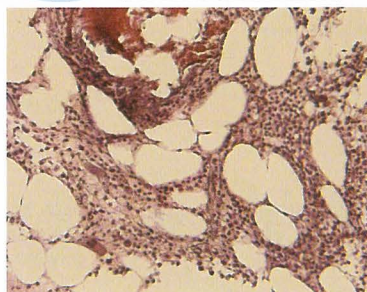
## 鍍銀染色による線維化像

## 骨髄所見

- 慢性特発性骨髄線維症 (CIMF) では骨髄が線維化し、骨髄穿刺では穿刺液を採取しにくい (dry tap) ため、骨髄生検を行う。
- 骨髄生検では骨髄の線維化とともに巨核球増加、骨硬化などがみられる。
- 鍍銀染色を行うと線維を黒く染めることができる。

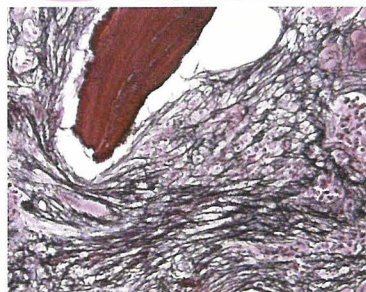
正 常

骨髄組織像 (鍍銀染色)



骨髄線維症

骨髄組織像 (鍍銀染色)

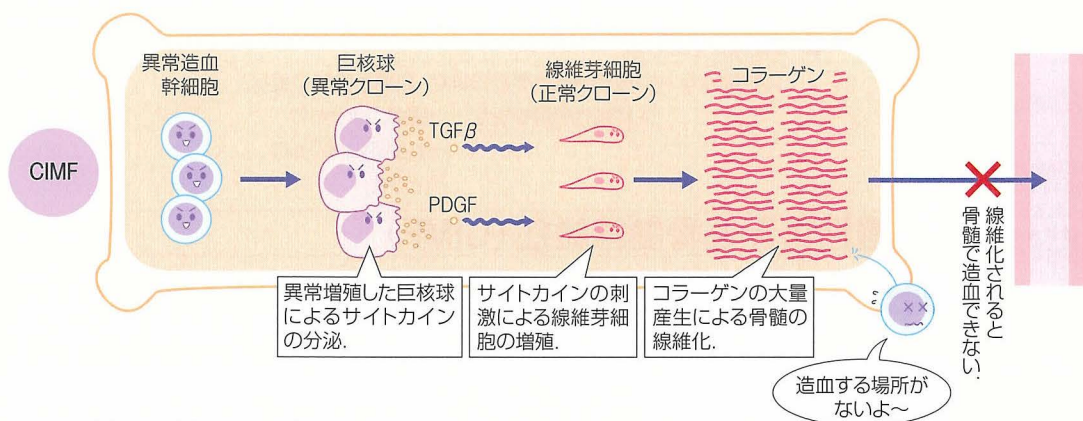


● 真性赤血球増加症 (PV) : polycythemia vera ● ヘモグロビン (Hb) : hemoglobin ● ヘマトクリット (Ht) : hematocrit ● JAK2 : Janus tyrosine kinase 2 ● エリスロポエチン (EPO) : erythropoietin ● 骨髄線維症 (MF) : myelofibrosis ● 慢性特発性骨髄線維症 (CIMF) : chronic idiopathic myelofibrosis ● 好中球アルカリホスファターゼ (NAP) : neutrophil alkaline phosphatase



## 骨髄の線維化が起こる 病態

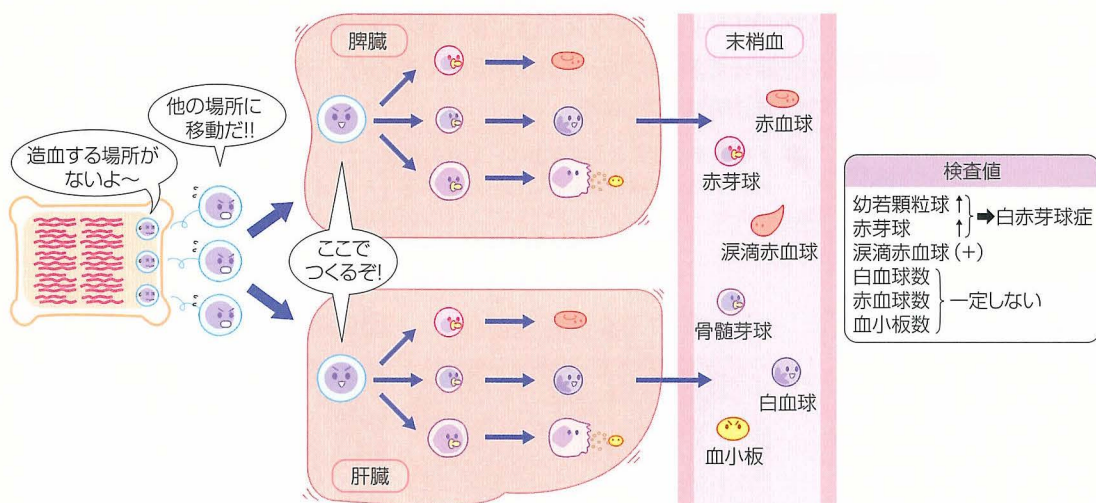
- 慢性特発性骨髄線維症 (CIMF) では、造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、腫瘍性増殖をきたし、その結果生じた巨核球を中心とする異常クローンからサイトカインが分泌される。
- 分泌されるサイトカインには TGF  $\beta$  や PDGF などがあり、これらが線維芽細胞を反応性に増殖させる (正常クローン)。増殖した線維芽細胞はコラーゲンを大量に産生し、骨髄を線維化する。それに伴い、骨髄で造血ができなくなる。



- JAK2 遺伝子の変異 (112 頁) は約 50% の症例にみられる。

## 脾臓、肝臓での造血が起こる 髄外造血

- 骨髄が線維化されると、骨髄では造血できなくなるので、代わりに胎生期に造血器官であった肝臓・脾臓で造血が行われるようになる。これを髄外造血という。
- 末梢血では、他に奇形赤血球である涙滴赤血球がみられる。
- 正球性正色素性貧血をみることが多い。白血球数・血小板数は増加することが多いが、減少することもあり一定しない。

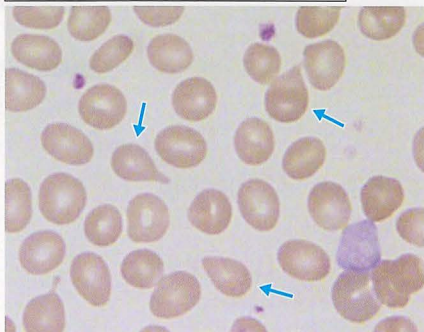


- 線維化した骨髄で造血できなくなった造血幹細胞は、肝臓・脾臓に移動して造血するようになる。
- 異常造血幹細胞の移動により、造血の場となった肝臓・脾臓は腫大化する。
- 肝臓・脾臓は骨髄と違い未熟・奇形な細胞であっても末梢血に放出してしまう。

## 髄外造血の結果、末梢血に現れる 涙滴赤血球

- 骨髄線維症では、髄外造血が起こる結果、涙滴赤血球 (tear drop cell) (→) という奇形赤血球が末梢血に出現する。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



## 二次的に骨髄に線維化をきたす疾患 続発性骨髄線維症

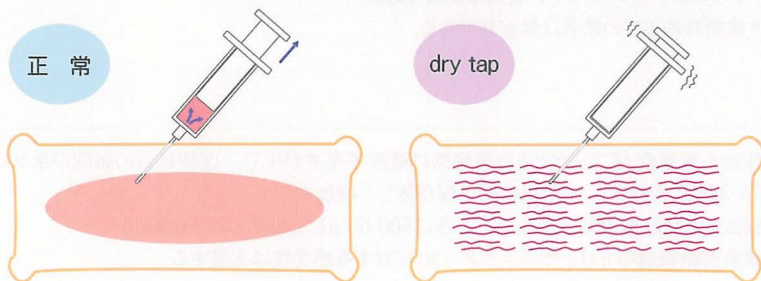
- 二次的に骨髄に広範な線維化をきたす疾患を続発性骨髄線維症といい、以下のような疾患が原因となる。症状や末梢血・骨髄所見などは CIMF と共通するところが多い。
- CIMF の診断には、続発性骨髄線維症を除外することが重要である。

二次的に骨髄線維症をきたす疾患

腫瘍に伴うもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 慢性骨髄性白血病 (104 頁)</li> <li>● 真性赤血球増加症 (110 頁)</li> <li>● 急性巨核芽球性白血病 (75 頁)</li> <li>● 有毛細胞白血病 (129 頁)</li> <li>● 多発性骨髄腫 (134 頁)</li> <li>● その他のがん など</li> </ul>
感染症に伴うもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 結核など</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大理石病</li> <li>● 全身性エリテマトーデス など</li> </ul>

## 骨髄液が吸引不能 dry tap

- ドライ タップ dry tap とは、骨髄穿刺による骨髄液の吸引採取ができないことをいう。
- 骨髄線維症では、骨髄が広範に線維化するため、骨髄の液体成分が著減し dry tap となる。そのため、骨髄組織を得るためには、骨髄穿刺より太い針を用いて骨髄生検を行う必要がある。



- dry tap をきたす疾患には骨髄線維症、がんの骨髄転移、CML の急性転化、リンパ系腫瘍などがある。

## CT だともわかる 巨大脾腫

- 骨髄線維症では、髄外造血による脾腫が多くみられる。これは病期の進行とともに大きくなり、腹部の左半分を占めるような巨大脾腫になることもある。
- 肝腫大も 50% の症例にみられる。
- 巨大脾腫をきたす疾患は、他に CML (104 頁)、PV (110 頁)、特発性門脈圧亢進症、マラリアなどがある。

腹部造影 CT 像



正 常

腹部造影 CT 像

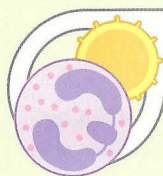


骨髄線維症

髄外造血のせいで特に脾臓が巨大化します。







D47.3

# 本態性血小板血症

監修  
後藤 明彦

## intro.

骨髓の造血幹細胞が腫瘍性増殖をきたし、巨核球系の細胞が著増する。原因は不明で中高年に多い。慢性骨髓増殖性疾患の中では最も予後が良好である。

## MINIMUM ESSENCE

ET ; essential thrombocythemia

- ① 中高年に多く、
- ② 頭痛、めまい、耳鳴り、  
出血症状、  
血栓症状がみられ、
- ③ 血小板数↑↑↑、血小板機能↓、WBC ↑、RBC →、巨大血小板(+)
- ④ NAPスコア ↑、Vit.B<sub>12</sub> ↑、尿酸 ↑、Ph染色体(-)、
- ⑤ 骨髓は過形成で、巨核球数↑↑↑を認めるが線維化はみられないとき、  
→ 本態性血小板血症(ET) を考える。

〈血管運動症状〉

〈血小板機能↓のため〉

〈血小板数↑↑↑のため〉

● 診断はその他の血小板が増加する疾患を除外して行う。

治療 抗血小板療法(低用量アスピリン)、化学療法(ハイドロキシウレア)

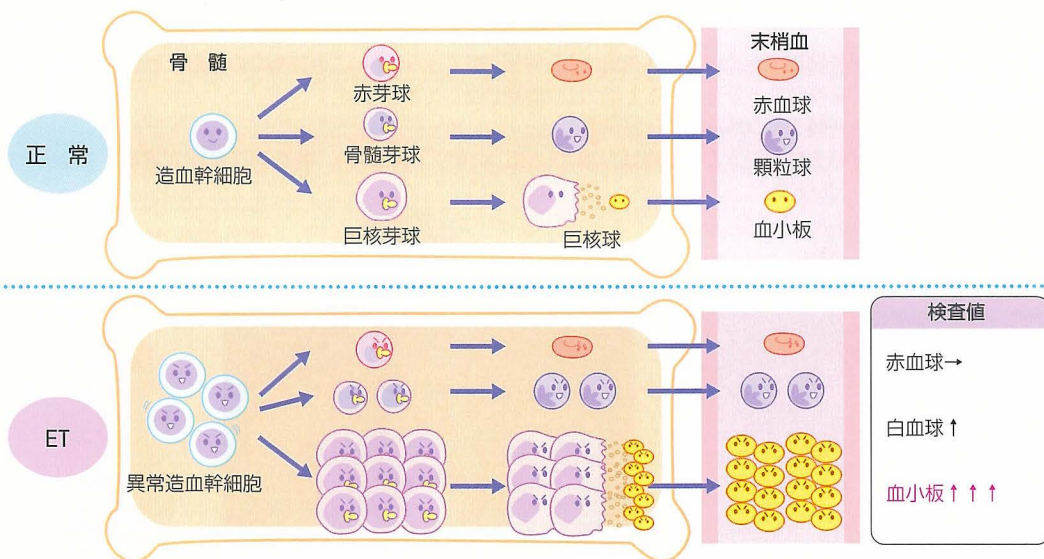


## 補足事項

- 血小板凝集能機能検査のうちエピネフリン凝集、ADP凝集、コラーゲン凝集は低下するが、リストセチン凝集は正常である。
- 診断時約1/3の患者は無症状である。

## 血小板数が著増する 病態

- 本態性血小板血症(ET)では造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、巨核球系の細胞が単クローン性に増殖した結果、末梢血の血小板が著しく増加する。
- 血小板数は100万/μL以上であり、ときに500万/μLを超えることもある。
- 巨核球系前駆細胞のトロンボポエチン(7頁)に対する感受性は亢進する。

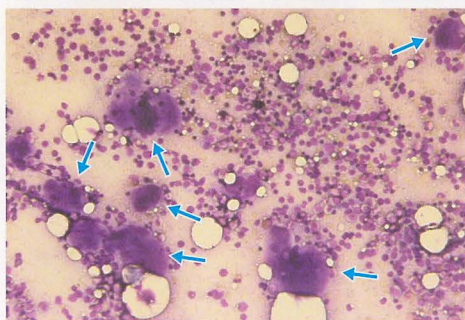


- ETではJAK2遺伝子の変異(112頁)が約35%の症例に認められている。

## 巨核球の増加がみられる 骨髄所見

- 著しい巨核球(→)の増加がみられる。巨核球は成熟して大型で広い細胞質をもつ。
- 慢性特発性骨髄線維症(113頁)と違い、線維化は見られない。

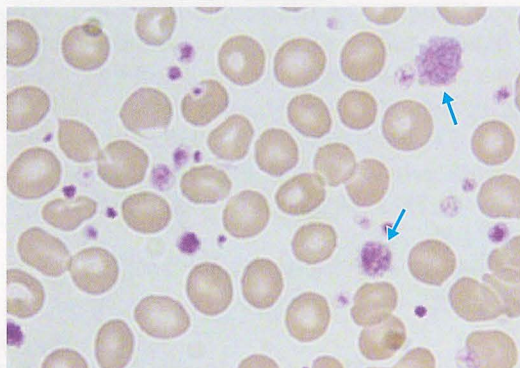
骨髄伸展標本(May-Giemsa染色)



## 血小板の増加がみられる 末梢血所見

- 著しい血小板の増加が見られる。
- 巨大血小板(→)が見られることもある。

末梢血塗抹標本(May-Giemsa染色)



- 正常では赤血球15～20個に血小板1個の割合であるから、この標本では明らかに血小板が増加していることがわかる。

## Supplement

### 血小板増加症

- 血小板増加症は末梢血で血小板が増加する状態のことであり、通常、血小板数が40万/ $\mu$ L以上の場合を指す。
- 血小板が増加する原因は慢性骨髄増殖性疾患などによって腫瘍性に血小板が増加する場合と、原疾患などによって反応性に血小板が増加する場合に分けることができる。
- 腫瘍性の場合には反応性の場合よりも血小板数が増加し、100万/ $\mu$ Lを超えることもしばしばある。

腫瘍性	反応性
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本態性血小板血症</li> <li>● 真性赤血球増加症(110頁)</li> <li>● 慢性骨髄性白血病(104頁)</li> <li>● 慢性特発性骨髄線維症(113頁)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 感染症</li> <li>● 炎症性疾患</li> <li>● 悪性腫瘍(非血液系)</li> <li>● 出血</li> <li>● 溶血</li> <li>● 鉄欠乏性貧血(22頁)</li> <li>● 脾摘後</li> </ul>

● 本態性血小板血症(ET): essential thrombocythemia ● 白血球(WBC): white blood cell ● 赤血球(RBC): red blood cell  
 ● 好中球アルカリホスファターゼ(NAP): neutrophil alkaline phosphatase ● フィラデルフィア(Ph): Philadelphia ● アデノシン  
 ニリン酸(ADP): adenosine diphosphate ● JAK2: Janus tyrosine kinase 2



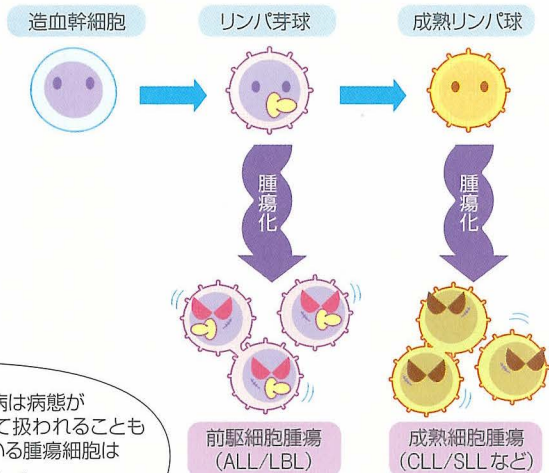
## リンパ系腫瘍総論

監修  
伊豆津宏二B, T, NK細胞の腫瘍化  
リンパ系腫瘍とは

- リンパ系腫瘍は、造血器腫瘍の中でリンパ系細胞（B細胞，T細胞，NK細胞）に生じた遺伝子変異によって腫瘍性増殖をきたし，白血病や悪性リンパ腫など様々な病態をとる疾患である。
- リンパ系腫瘍は腫瘍細胞の成熟度によって，ALL/LBL（94頁）のような前駆細胞腫瘍とCLL/SLL（129頁）や多くの非Hodgkinリンパ腫のような成熟細胞腫瘍に分けられる。
- 前駆細胞腫瘍は造血幹細胞に遺伝子異常が生じ，腫瘍性増殖をきたしたものである。



バーキット  
Burkittリンパ腫/白血病は病態がALLに近いのでALLとして扱われることもありますが，実は増えている腫瘍細胞は幼若な芽球ではなく，成熟したリンパ球なのです。



## 白血病や悪性リンパ腫の病態をとる

## リンパ系腫瘍に含まれる疾患

- リンパ系腫瘍は腫瘍細胞の由来により，Hodgkinリンパ腫と，B細胞腫瘍，T・NK細胞腫瘍に分けられる。
- リンパ系腫瘍は，病態として**白血病の型をとるもの**や**悪性リンパ腫の型をとるもの**，また**どちらの型もとるもの**がある。
- また，多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症は免疫グロブリンの異常という病態をとる。

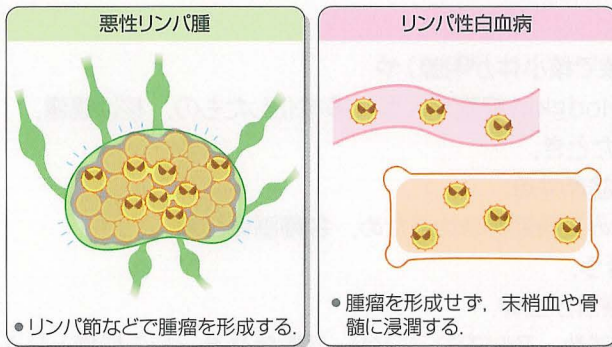
Hodgkinリンパ腫	B細胞腫瘍	T・NK細胞腫瘍	病 態
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hodgkinリンパ腫 (120頁)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 慢性リンパ性白血病 (128頁) / 小リンパ球性リンパ腫</li> <li>● 有毛細胞白血病 (129頁)</li> </ul> <p>ALL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫</li> <li>● Burkittリンパ腫/白血病 (127頁)</li> <li>● びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (126頁)</li> <li>● 濾胞性リンパ腫 (126頁)</li> <li>● MALTリンパ腫 (126頁)</li> <li>● マントル細胞リンパ腫 (126頁)</li> <li>● 原発性マクログロブリン血症 (リンパ形質細胞性リンパ腫) (140頁)</li> <li>● 多発性骨髄腫 (形質細胞骨髄腫) (134頁)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● T細胞性前リンパ球性白血病</li> <li>● T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫</li> <li>● 成人T細胞白血病/リンパ腫 (130頁)</li> </ul> <p>代表的な非Hodgkinリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 末梢性T細胞リンパ腫 (127頁)</li> <li>● 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫</li> <li>● 菌状息肉腫/Sézary症候群 (127頁)</li> </ul>	<p>白血病</p> <p>悪性リンパ腫</p> <p>免疫グロブリン異常</p>

- B細胞腫瘍およびT・NK細胞腫瘍の中で悪性リンパ腫の病態をとりやすいものを非Hodgkinリンパ腫という。

## 腫瘍をつくるかどうか

### リンパ性白血病と悪性リンパ腫の違い

- リンパ性白血病は、増殖した腫瘍細胞が末梢血や骨髄中で認められるものをいう。
- 一方、悪性リンパ腫とは腫瘍細胞がリンパ節などのリンパ組織や皮膚などのリンパ節外の臓器にとどまり、そこで増殖し、腫瘤などの病変を形成するものを指す。
- このように両者は主な病変の場は異なるが、リンパ系細胞の腫瘍性増殖という点では同じなので、WHO分類では両者を明確には区別しない傾向にある。
- 例えば、Burkittリンパ腫は病変の主体がリンパ節であり、Burkitt白血病(L3)は病変の主体が骨髄・末梢血である。しかし、腫瘍細胞の性質や治療が同じであるため、現在では区別せずにBurkittリンパ腫/白血病とよぶ。



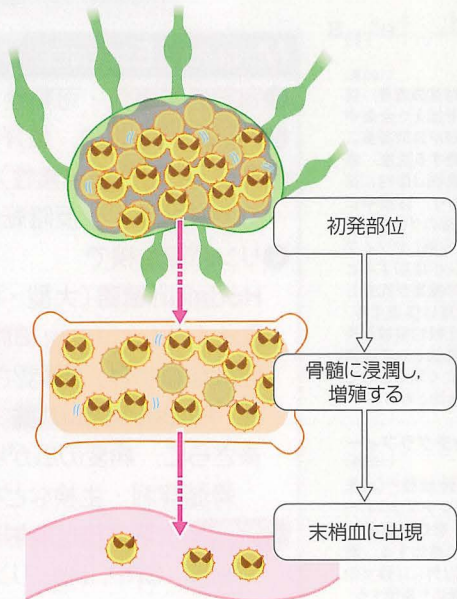
腫瘍をつくるのが  
悪性リンパ腫で、  
そうじゃないのは  
白血病なのね。



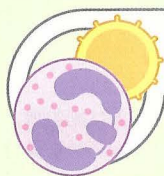
## 腫瘍細胞が末梢血へ流入する

### 悪性リンパ腫の白血化

- リンパ節などで初発した悪性リンパ腫は細胞増殖が盛んになると、腫瘍細胞はその初発部位から末梢血へ流入するようになる。これを悪性リンパ腫の白血化という。







C81.9

# Hodgkinリンパ腫

監修  
伊豆津宏二

## intro.

リンパ系腫瘍の1つであり、<sup>ホジキン</sup>Hodgkin細胞、<sup>リード・スタンバーグ</sup>Reed-Sternberg細胞といった特徴的な細胞が出現することから他のリンパ系腫瘍（非Hodgkinリンパ腫）と区別される。**頸部、縦隔のリンパ節に好発**する。

比較的予後良好で、白血化する頻度は少ない。5年生存率は70～80%以上であり、非Hodgkinリンパ腫（NHL）より高率である。

## Words & terms

### 赤沈

〔120頁〕

赤血球沈降速度。抗凝固薬を加えた全血中の赤血球が自然凝集により沈降する速度。赤血球の表面は陰性に荷電しており、血漿中に陽性荷電のグロブリン（ $\alpha_1$ ,  $\gamma$ 分画）やフィブリノゲンが増加すると赤血球の凝集が亢進し沈降速度は促進する。簡便で比較的鋭敏な炎症の検査法として日常臨床で広く用いられている。血沈ともいう。

### Gaシンチグラフィ

〔122頁〕

放射性核種<sup>67</sup>Gaを用いるシンチグラフィであり、悪性腫瘍病巣を陽性に描出する。悪性腫瘍以外には種々の炎症病巣にも集積する。

### PET

〔123頁〕

<sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>18</sup>Fなどの陽電子放出核種から出された光子を画像化したもの。癌細胞はエネルギー源として大量のブドウ糖を利用するので、FDG-PETというブドウ糖代謝画像が有用である。

## MINIMUM ESSENCE

HL : Hodgkin lymphoma

①**頸部の無痛性・可動性・弾性硬・連続進展性のリンパ節腫脹**を初発とし、

②**発熱、体重減少、盗汗**をきたし、

〈B症状〉

③**貧血（正球性正色素性）、LDH ↑、赤沈亢進、CRP ↑、**

好酸球数 ↑、ツ反陰転化がみられ、

④**リンパ節生検で**

**Hodgkin細胞**（大型・単核で核小体が明瞭）や

**Reed-Sternberg細胞**（Hodgkin細胞が大型・多核化したもの、核は鏡像、巨大な核小体）が確認されたとき、

→ **Hodgkinリンパ腫** と診断する。

※さらに、病変の広がりをみて病期を決めるため、各種画像診断、

骨髓穿刺・生検などを行う。

**治療** **化学療法**と**放射線療法**が主体。

赤沈、CRP、Hb、リンパ球数、アルブミンなどが、活動性や進行性の指標となる。

1. 早期（stage I A, II A, 巨大腫瘍なし）…**化学療法 + 区域放射線照射**が主体

2. 進行期（stage I B, II B, III, IV, 巨大腫瘍あり）…**化学療法**が主体

※化学療法は多剤併用で行う。

●**ABVD療法**：<sup>アドリアマイシン</sup>adriamycin, <sup>ブレオマイシン</sup>bleomycin, <sup>ビンブラスチン</sup>vinblastine, <sup>ダカルバジン</sup>dacarbazine



- 初回療法無効例や再発例には造血幹細胞移植（自家移植）〔147頁〕が行われることもある。
- Hodgkinリンパ腫は若年者に多く発生し、かつ予後良好であるので、化学療法や放射線療法の晩期障害を考慮する必要がある。
- 晩期障害には、二次がん（乳癌、肺癌、白血病）、不妊、頸部照射による甲状腺機能低下症、縦隔照射による冠動脈疾患、肺障害などがある。
- 本症の正体は長い間不明であったが、近年B細胞由来であるということが明らかになった。
- 本症の約50%で腫瘍細胞にEBウイルスが検出されており、関連性が注目されている。
- 1～3週間隔で2～5日の発熱がみられる場合があり、これをPel-Ebstein熱というが、本症に特異的なものではない。

●頸部：neck ●縦隔：mediastinum ●無痛性：nontender ●可動性：mobile ●弾性硬：firm ●盗汗：night sweat ●赤沈：erythrocyte sedimentation rate ●ツ反：tuberculin reaction ●生検：biopsy ●腋窩：axilla ●古典的：classical ●リンパ球豊富型：lymphocyte-rich ●結節硬化型：nodular sclerosis ●混合細胞型：mixed cellularity ●リンパ球減少型：lymphocyte depleted ●結節性リンパ球優位型：nodular lymphocyte predominant

## リンパ節腫脹とB症状

### 症状

- Hodgkinリンパ腫の症状は主にリンパ節腫脹と全身症状である。
- リンパ節腫脹は頸部で最も多く、縦隔、腋窩と続く。
- 全身症状には発熱、盗汗、体重減少などがあり、B症状とよばれる。

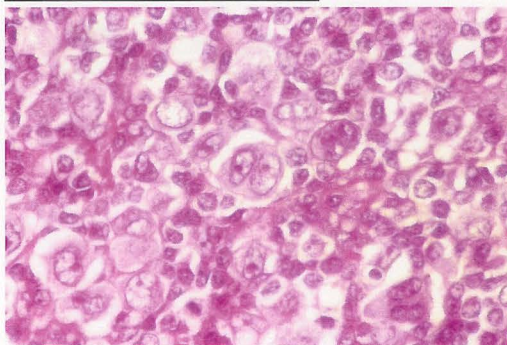


Hodgkinリンパ腫の確定診断に必須

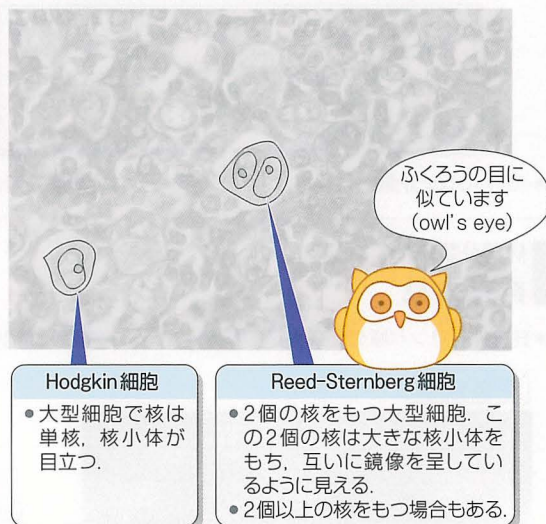
## Hodgkin細胞とReed-Sternberg細胞

- Hodgkinリンパ腫の確定診断にはリンパ節生検を行い、Hodgkin細胞やReed-Sternberg細胞を確認することが必須である。
- Hodgkin細胞やReed-Sternberg細胞の周囲には、異型性のない反応性に増殖したリンパ球などが多数みられ、腫瘍を形成している。

生検リンパ節の組織像 (H-E染色)



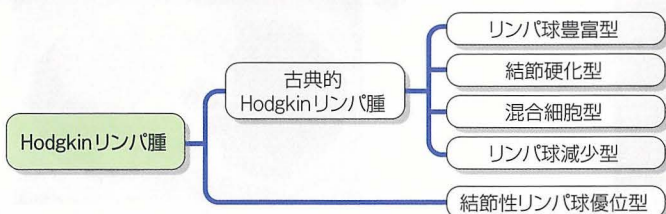
第91回国家試験 E 15



5つに分かれる

## Hodgkinリンパ腫のWHO分類

- WHO分類において、Hodgkinリンパ腫は4つの古典的Hodgkinリンパ腫と結節性リンパ球優位型Hodgkinリンパ腫の5つに分かれる。



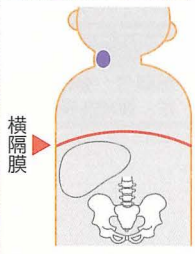
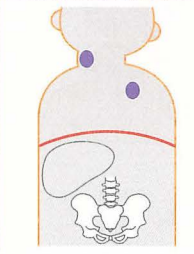
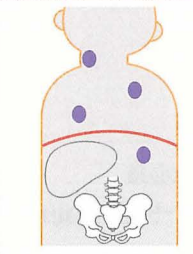
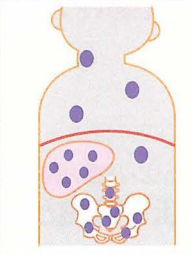
結節性リンパ球優位型は頻度は少ないですが、CD20(51頁)が陽性で、特に予後がよいとされています。



治療方針の決定に重要な病期分類

## Ann Arbor分類

- Hodgkin リンパ腫では、治療方針や予後を判断するために Ann Arbor 分類による病期分類を行う。
- Ann Arbor 分類による病期の決定は、診察、胸部X線、CT、MRI、FDG-PET、Ga シンチグラフィーなどの画像診断や骨髄穿刺・生検で病変の広がりを調べて行う。

病期分類 (stage)	I	II	III	IV
定義	 <p>●リンパ節腫脹が1つの領域にとどまっているもの。</p>	 <p>●横隔膜を挟んで片側のみ(上, 下どちらか)で、リンパ節腫脹が2領域以上あるもの。</p>	 <p>●横隔膜を挟んで両側でリンパ節腫脹が2領域以上あるもの。</p>	 <p>●リンパ節以外の臓器に病変がびまん性にあるもの。 ●骨髄浸潤があるもの。</p>

- B 症状を1つも伴わなければ A を、1つでも伴えば B を付ける。
- 非リンパ性臓器に限局病変があれば E を付ける。
- 腫瘍径が10cm以上や胸郭の1/3以上を占める巨大腫瘍があれば X を付ける。

例えば、右頸部リンパ節と縦隔リンパ節に病変があって、39℃の発熱がみられれば、stage II B となるわけです。



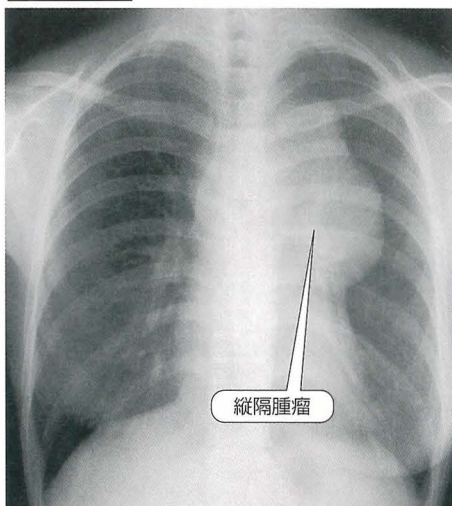
- Ann Arbor 分類は非Hodgkin リンパ腫 (124頁) の病期分類にも用いられる。

病期分類のために行う

## 画像所見

- Hodgkin リンパ腫では、画像診断が有用であり病期分類や治療効果判定に用いられる。

胸部X線像



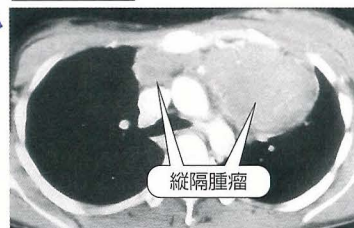
第96回医師国家試験：I 41 A

頸部CT像



第96回医師国家試験：I 41 B

胸部CT像



第96回医師国家試験：I 41 B

腹

背

腹

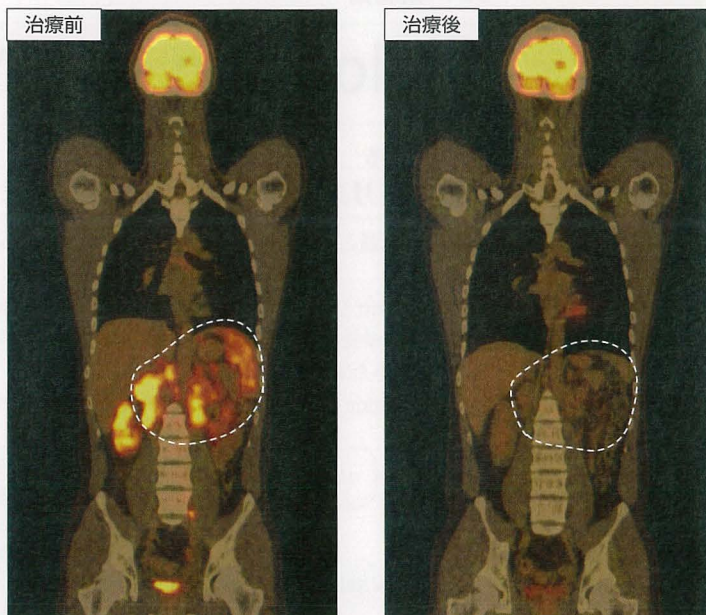
背

● 病期：disease stage ● 診察：physical examination ● 胸部X線：chest X ray ● Gaシンチグラフィー：gallium scintigraphy ● 横隔膜：diaphragm ● 予後：prognosis ● ブドウ糖：glucose ● 腎臓：kidney ● 膀胱：bladder ● 傍大動脈：paraaorta ● 全身症状：systemic symptom

# 全身のチェックが可能

## FDG-PET

- FDG-PETによる全身検索はHodgkinリンパ腫をはじめとした悪性リンパ腫の病期決定や治療効果判定に有用である。
- FDG-PETとは陽電子を放出するブドウ糖であるFDGを用いた画像診断法である。FDGはブドウ糖をエネルギー源として多く利用する組織に取り込まれるため、がん細胞が存在する部位ではFDGの集積がみられる。
- なお、脳は大部分のエネルギー源をブドウ糖でまかなうため、生理的にFDGの集積がみられる。また、FDGは尿中に排泄されるため、腎臓、膀胱にも生理的集積がみられる。



●Hodgkinリンパ腫の症例。腹部傍大動脈リンパ節と脾臓にFDG集積を認める。

●ABVD療法6コース終了後、同部位の集積が消失している。

\*上の画像はFDG-PETと全身CTスキャンを1つの機械で撮影し融合させたものであり、FDGの集積部位がわかりやすくなっている。

# 進展様式の違いが重要

## Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫の比較

- Hodgkinリンパ腫は特徴的な進展様式・初発部位・症状をもつ。

	Hodgkinリンパ腫	非Hodgkinリンパ腫
初発部位と進展様式	<p>リンパ節(特に頸部)に初発する</p> <p>隣接したリンパ節に進展する(連続性)</p> <p>リンパ節以外の初発は少ない</p>	<p>リンパ節の初発が多い(60%)</p> <p>あらゆる臓器に進展しうる(非連続性)</p> <p>リンパ節以外の初発もある(40%)</p>
好発年齢	20代、60代の二峰性 	50～60代に多い 
悪性リンパ腫に占める割合	5～10%	90%以上
全身症状	多い	疾患により様々
白血化	まれ	疾患により様々
予後	良好	疾患により様々



## 非Hodgkin リンパ腫

監修  
伊豆津宏二

## Words &amp; terms

## performance status (PS)

〔124頁〕

患者の全身状態を表すスケールで、無症状で全く制限を受けることがないPS 0から、身の回りのことができず終日就床しているPS 4までの5段階で評価する。

## サルベージ療法〔125頁〕

いったん完全寛解に至った後、再発した場合に、再発前とは異なる薬剤を用いて行う治療のこと。救援療法ともいう。

## infusion reaction

〔125頁〕

ヒトと動物の免疫グロブリン遺伝子を人工的に組み合わせてつくられたキメラ抗体の投与によって起こるアレルギー反応に似た合併症。発熱、悪寒、アナフィラキシー様症状などを呈する。

## 90Y

〔125頁〕

イットリウム90。β線を放出する放射性同位元素。

## アロプリノール

〔125頁〕

キサンチンオキシダーゼを阻害することで尿酸産生を抑制する高尿酸血症、痛風の治療薬。

## サイクリンD1

〔126頁〕

細胞周期をS期へと移行させる働きをもつ蛋白質で、様々な腫瘍で高頻度に発現している。

## PUVA療法

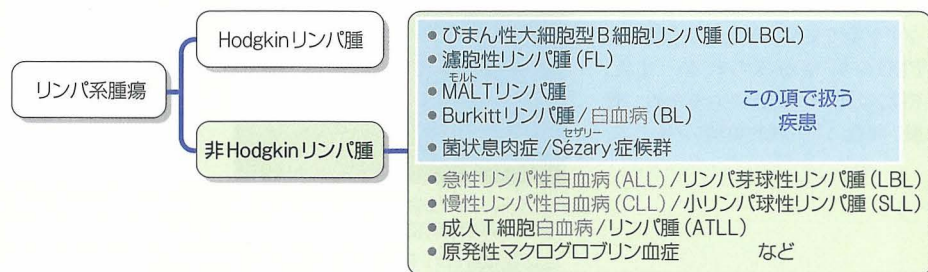
〔127頁〕

光線療法の一つ。光に対する感受性を高めるソラレンという薬剤を内服、もしくは外用した後、長波紫外線であるUV-Aを皮膚に照射する治療法。

様々な疾患からなる

## 非Hodgkinリンパ腫

- 非Hodgkinリンパ腫とは、<sup>ホジキン</sup>腫瘍をつくりやすいタイプのリンパ系腫瘍の中でHodgkinリンパ腫以外のものをいう。
- この中には、Burkittリンパ腫/白血病<sup>バーキット</sup>〔127頁〕、ATLL〔130頁〕のようなリンパ性白血病としても発症しやすい疾患や、原発性マクログロブリン血症（リンパ形質細胞性リンパ腫）〔140頁〕のように免疫グロブリンに異常をきたす疾患も含まれる。
- ここでは、非Hodgkinリンパ腫の中で代表的なものについて扱う。



5つの予後因子から分けられる

## 国際予後指標 (IPI)

- 非Hodgkinリンパ腫の予後を推定する指標として国際予後指標 (IPI) がある。
- IPIの該当項目が多いほど予後不良である。

## IPIの予後因子

- 年齢>60歳
- 病期≥Ⅲ期 (Ann Arbor分類〔122頁〕)
- performance status (PS) ≥2
- LDH>正常上限
- 節外病変≥2個

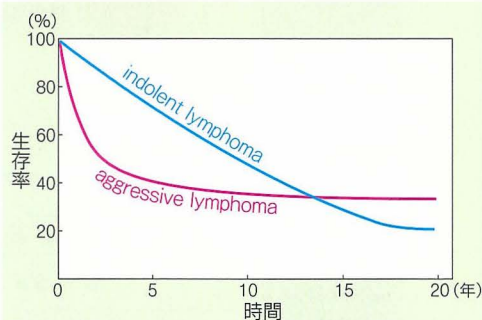
● 非Hodgkinリンパ腫の病期分類は、Hodgkinリンパ腫と同様Ann Arbor分類を用いる。

臨床的ふるまいが違う

## aggressive lymphoma と indolent lymphoma

- 非Hodgkinリンパ腫は病理組織学的な分類以外に、腫瘍の臨床的なふるまいの違いにより、<sup>アグレッシブ</sup>リンフォーマ<sup>インドレント</sup>リンフォーマ aggressive lymphoma と indolent lymphoma に分けることができる。
- aggressive lymphomaは経過が速く、早急に治療が必要だが、いったん治療に反応すれば治癒が望めるものが多い。一方、indolent lymphomaは慢性に経過し、治療には一時的に反応するが、再発と寛解を繰り返し、治癒は望めないものが多い。
- aggressive lymphomaでは発症から年月が経つと生存曲線が平坦になり治療が得られたと考えられる時期が来るが、indolent lymphomaではそれ以降も生存曲線は低下し、10年以降では曲線は交差してしまう。

## 生存曲線の違い



● 節外病変: extranodal lesion ● 出血性膀胱炎: hemorrhagic cystitis ● 心毒性: cardiotoxicity ● 末梢神経障害: peripheral nervous system disorder ● リツキシマブ: rituximab ● イブリツモマブ: ibritumomab ● 腫瘍崩壊症候群: tumor lysis syndrome ● 代謝性アシドーシス: metabolic acidosis ● 不整脈: arrhythmia ● 高カリウム血症: hyperkalemia ● 低カルシウム血症: hypocalcemia ● 高尿酸血症: hyperuricemia ● プリン体: purine body



非Hodgkin リンパ腫に対し標準的に行われる

## CHOP 療法

- 非Hodgkin リンパ腫の治療は病型により異なるが、多剤併用化学療法と放射線療法が基本的である。
- 非Hodgkin リンパ腫に対する多剤併用化学療法はCHOP療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) が主体となる。
- 近年では、CHOP療法にリツキシマブを併用するR-CHOP療法が、B細胞腫瘍に対して良好な成績を上げている。

CHOP療法の薬剤

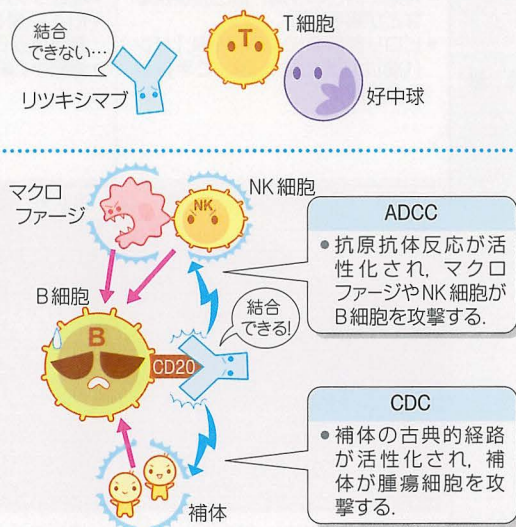
	薬剤名	特徴的な副作用
C	シクロホスファミド Cyclophosphamide	出血性膀胱炎
H	ハイドロキシドキシソルビン Hydroxydoxorubicin (アドリアマイシンの別名)	心毒性
O	オンコビン Oncovin® (vincristineの商品名)	末梢神経障害、便秘
P	プレドニゾン Prednisolone (副腎皮質ステロイド)	高血糖、不眠、高血圧

- 非Hodgkin リンパ腫の治療には、サルベージ療法として用いられるESHAP療法 (VP16, mPSL, Ara-C, CDDP) やEPOCH療法 (VP16, PSL, VCR, CPA, DXR) などもある。

B細胞に特異的に作用する

## リツキシマブ

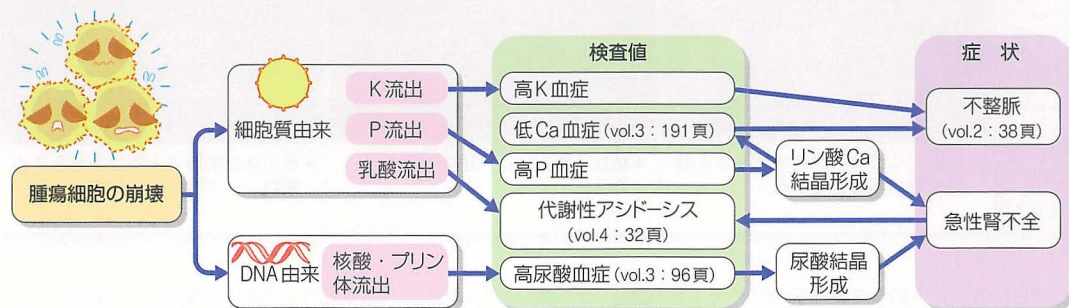
- リツキシマブは抗CD20抗体であり、CD20陽性のB細胞腫瘍に対して効果がある薬剤である。CD20に結合したリツキシマブは、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) や、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を活性化させ、腫瘍細胞をアポトーシスへ導く。
- リツキシマブは他の抗がん剤に比べ副作用は少ないが、CD20を有する正常なB細胞に対しても作用してしまうので、B細胞の減少による免疫低下をきたすこともある。
- また、infusion reaction (輸注関連合併症) という副作用を起こす場合がある。これは初回投与時に起こることが多い。
- 抗CD20抗体に放射性同位元素<sup>90</sup>Yを結合させたイブリツモマブという薬剤も発売されている。



治療開始前に注意が必要

## 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群とは、Burkittリンパ腫/白血病、急性リンパ性白血病、または他の高悪性度リンパ腫などの治療によって、腫瘍細胞が破壊され、腫瘍細胞中の成分が血中に流入することにより引き起こされる重大な治療関連合併症である。
- 高K血症、低Ca血症、高P血症、代謝性アシドーシス、高尿酸血症を呈し、不整脈や急性腎不全に至る場合もある。
- 治療開始にあたってリスクを認識し、予防策を講じることが大切である。



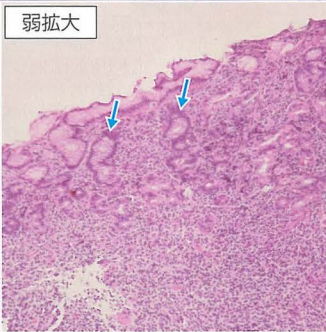
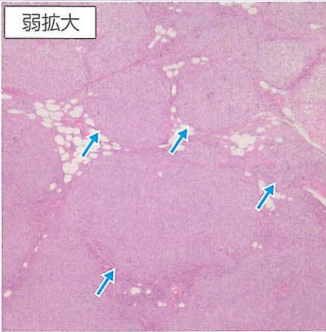
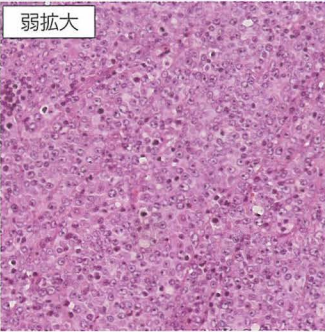
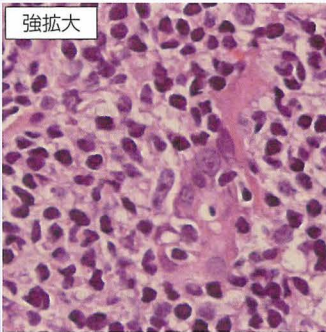
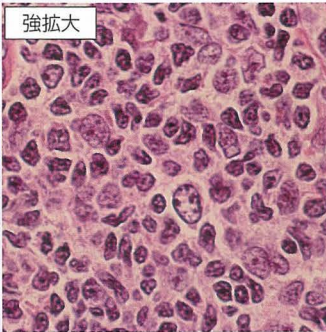
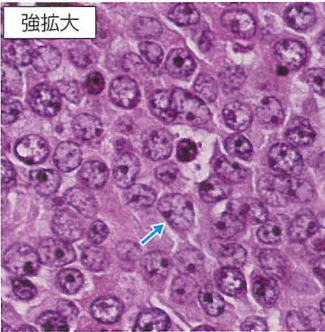
- 高尿酸血症の予防にはアロプリノールの事前投与を行い、急性腎不全の予防には輸液などを行って尿量を増やすことが大切である。



## 組織像の特徴をおさえる

### 非Hodgkinリンパ腫の所見

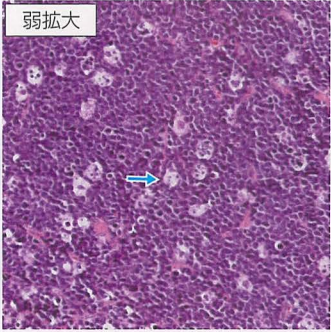

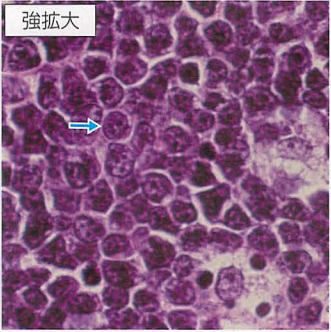

- 非<sup>ホジキン</sup>Hodgkinリンパ腫はそれぞれ特徴的な症状や所見を示す。
- 診断においては、病変部の生検や骨髄・末梢血検査による病理所見が重要である。

分 類	B細胞腫瘍		
悪性度	インドレント リンフォーマ indolent lymphoma	アグレッシブ リンフォーマ aggressive lymphoma	
名 称	モルト MALTリンパ腫	濾胞性リンパ腫 (FL)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)
症 状	● 腫瘍形成部位によって異なるが、無症状のことも多い。	● 無痛性リンパ節腫脹が特徴的であり、B症状はまれである。	● 発熱、盗汗、体重減少、局所症状など。
初発部位	● 消化管などの節外臓器。特に胃に多い。	● リンパ節がほとんど。	● 50%はリンパ節、50%は節外性で消化管が多い。
特 徴	● 発症にはピロリ菌、自己免疫疾患などが関与する。 ● ピロリ菌感染による胃MALTリンパ腫は除菌療法(163頁)で半数以上が治癒する。	● 悪性リンパ腫の約1/4を占める。 ● t(14;18)によるBCL2蛋白の異常発現がみられる。 ● 濾胞中心細胞由来の腫瘍である。	● 悪性リンパ腫の約1/3を占める。 ● 原発性と濾胞性リンパ腫などから転化した続発性のものがある。
組織像	<p>弱拡大</p>  <p>● 胃腺管(→)周囲に腫瘍細胞が増殖している。</p>	<p>弱拡大</p>  <p>● 濾胞構造(→)が多数みられる。</p>	<p>弱拡大</p>  <p>● リンパ節の濾胞構造が消失している。</p>
	<p>強拡大</p>  <p>● 軽度にくびれのある核を有する腫瘍細胞が浸潤している。</p>	<p>強拡大</p>  <p>● 核が不整なリンパ球の増殖がみられる。</p>	<p>強拡大</p>  <p>● 核小体が明瞭で大型の核を有する細胞(→)が増加している。</p>

- 上記表以外で代表的なB細胞腫瘍に、マントル細胞リンパ腫(MCL)がある。MCLはリンパ節に初発することが多く、消化管に浸潤しやすい。MCLの多くではt(11;14)によるサイクリンD1の過剰発現が起り、細胞増殖が促進されている。また、CLLと同様CD5が陽性となるが、CD23は陰性であり区別される。aggressive lymphomaに含まれ、予後は不良である。

- ピロリ菌: *H. pylori*    ● 自己免疫疾患: autoimmune disease    ● 除菌: eradication    ● 濾胞: follicle    ● 転化: transformation
- 菌状息肉症: mycosis fungoides    ● 紅斑: erythema    ● 皮疹: eruption    ● 紅皮症: erythroderma    ● 化学療法: chemotherapy
- 微小膿瘍: microabscess



	T・NK細胞腫瘍
aggressive lymphoma	indolent lymphoma
バーキット Burkittリンパ腫/白血病(BL)	セザリー 菌状息肉症/Sézary症候群
<ul style="list-style-type: none"> <li>●腹部腫瘤による腹部膨満感など。</li> <li>●腹部、特に回盲部や卵巣、腹膜リンパ節など。</li> <li>●t(8;14)によるC-MYC遺伝子の異常活性化がみられる。</li> <li>●アフリカにみられるものはEBウイルスが発症に関与している。</li> <li>●小児の悪性リンパ腫の約30%を占める。</li> <li>●白血病の病態をとるとFAB分類のALL-L3に相当する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●紅斑、皮疹、紅皮症などの皮膚症状が中心。</li> <li>●皮膚に初発する。</li> <li>●菌状息肉症は早期例が多く、PUVA療法など皮膚の局所療法が主体となり、予後は良好である。進行例では化学療法が行われることもある。</li> <li>●Sézary症候群は菌状息肉症の垂型であり、末梢血にSézary細胞が出現する。</li> </ul>
<p>弱拡大</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>●腫瘍細胞のびまん性増殖の中にマククロファージ(→)が多数みられる(starry sky像)。</li> </ul>	<p>菌状息肉症</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>●菌状息肉症：表皮・真皮に腫瘍細胞の浸潤がみられ、Pautrier微小膿瘍(→)を形成する。</li> </ul>
<p>強拡大</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>●核小体が複数個みられる、類円形の核を有する細胞(→)が増加している。</li> </ul>	<p>Sézary症候群</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>●Sézary症候群：脳回状の核を有するSézary細胞が末梢血中にみられる。</li> </ul>

写真提供 (Sézary症候群除く)：大田 泰徳

- 上記表以外で代表的なT細胞腫瘍に、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)がある。PTCLは他のいずれのT・NK細胞腫瘍にも属さないT細胞腫瘍の集まりであり、単一疾患ではない。T細胞腫瘍の中では成人T細胞白血病/リンパ腫(130頁)に次いで多い。PTCLはリンパ節に初発することが多く、aggressive lymphomaに含まれ、予後は一般的に不良である。

●粘膜関連リンパ組織(MALT)：mucosa-associated lymphoid tissue ●濾胞性リンパ腫(FL)：follicular lymphoma ●びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)：diffuse large B-cell lymphoma ●バーキットリンパ腫/白血病(BL)：Burkitt lymphoma / leukemia ●PUVA：psoralen-ultraviolet A ●マントル細胞リンパ腫(MCL)：mantle cell lymphoma ●末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)：peripheral T-cell lymphoma





C91.1

# 慢性リンパ性白血病(CLL)

監修  
伊豆津宏二

## intro.

成熟した形態をもつ **CD5 陽性の小型 B 細胞** が単クローン性に増殖し、末梢血、骨髓、リンパ節、脾臓などに浸潤するリンパ系腫瘍 (B 細胞腫瘍)。

60 歳以上の男性に多く (男女比 2 : 1)、経過はゆるやかである。

## Words & terms

クラドリン 〔129頁〕  
抗がん剤の1つで、  
プリン代謝に拮抗し抗  
腫瘍効果を発揮する。

## MINIMUM ESSENCE

CLL : chronic lymphocytic leukemia

- ① 60 歳以上の **高齢者** で、
- ② **リンパ節腫大**、**肝脾腫** などがあり、
- ③ 末梢血や骨髓で **リンパ球数 ↑↑↑** (ときに末梢血で 20 万 /  $\mu$ L)

特に **小型の成熟 B 細胞の増加**、

〈腫瘍細胞〉

- ④ ときに **貧血**、**血小板減少** がみられるとき、

〈正常造血の抑制、AIHA、ITP の合併〉

→ **慢性リンパ性白血病 (CLL)** を考える。

- 免疫学的解析 : **CD5**、CD19、CD20 (弱い)、CD23 が陽性  
遺伝子解析 : 免疫グロブリン H 鎖、L 鎖のモノクローナルな再構成  
によって診断は確定する。

- 本症では、 **$\gamma$ -グロブリン ↓** や **ツツ反陰転化** がみられる。

〈液性免疫・細胞性免疫 ↓〉

**治療** 慢性に経過するため、無症状なら経過観察が大切。

1. **無症状なら経過観察**
2. 全身症状 (体重減少、強度の倦怠感、発熱、盗汗) や貧血、  
血小板減少、リンパ節・肝脾腫による圧迫症状などがあれば、  
化学療法 (フルダラビン)
3. **自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) を合併すれば、PSL (プレドニゾン)**

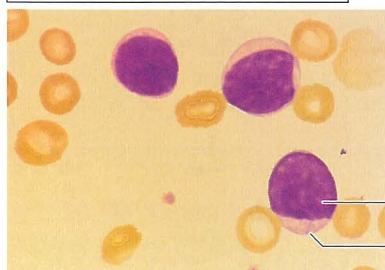
## 補足事項

- 以前 CLL は B 細胞由来 (B-CLL, 95%) と T 細胞由来 (T-CLL, 5%) のものに分類されていたが、WHO 分類では CLL は B 細胞由来のリンパ系腫瘍と定義されたため、T-CLL は T 細胞性前リンパ球性白血病 (T-PLL) の一部と T 細胞大顆粒リンパ性白血病 (T-LGL) の一部に組みこまれた。
- CLL の病期分類には Rai 分類や Binet 分類があり、治療開始の判断や予後推定に有用である。
- CLL は初期には無症状であることが多く、血液検査でリンパ球著増を契機に発見されることが多い。
- CLL の末期には、悪性度の高い非 Hodgkin リンパ腫に移行することがあり、  
リビター  
Richter 症候群といわれる。

## B 細胞が著増する 末梢血所見

- 慢性リンパ性白血病 (CLL) では、成熟した小型の B 細胞の増加が末梢血や骨髓中でみられる。
- 腫瘍細胞は通常は T 細胞に発現している CD5 が陽性であることが特徴である。
- 見た目は正常リンパ球と何ら変わらないことが多い。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



クロマチンが凝集した粗造な核  
細胞質に乏しい

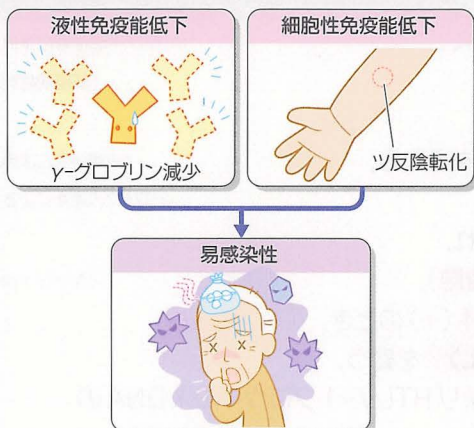
第92回医師国家試験 F 25

● モノクローナル : monoclonal ● ツ反 (ツベルクリン反応) : tuberculin reaction ● 経過観察 : follow-up ● 無症状 : asymptomatic ● 倦怠感 : lassitude ● 盗汗 : night sweat ● フルダラビン : fludarabine ● 液性免疫 : humoral immunity ● 細胞性免疫 : cellular immunity ● 肺炎 : pneumonia ● クラドリン : cladribine ● 電子顕微鏡 : electron microscope



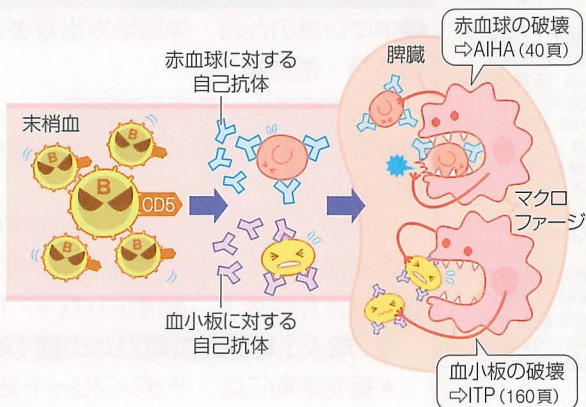
## γ-グロブリンが減少する 免疫能の低下

- CLL では異常な B 細胞が増加するため、正常な抗体産生が抑制され、γ-グロブリンが減少して液性免疫が低下する。また同時に T 細胞の機能も低下し、その結果、細胞性免疫が低下する。
- 液性免疫能、細胞性免疫能ともに低下するため CLL では易感染性がみられ、肺炎などを合併しやすい。



## 自己抗体の出現 AIHA, ITP の合併

- CLL では CD5 陽性の B 細胞が著増する。
- CD5 陽性 B 細胞は自己抗体の産生に関与するため、CLL では自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) などの自己免疫疾患を合併しやすい。
- ただし、CD5 陽性 B 細胞自身がこれらの自己抗体を産生しているわけではないと考えられている。



## 同じ特徴の細胞によって起こる CLL と SLL

- CLL と小リンパ球性リンパ腫 (SLL) はともに CD5 陽性の B 細胞が腫瘍性に増殖し、また、病理組織も共通している疾患である。
- そのため、WHO 分類では同一疾患とみなし、CLL/SLL と表記される。
- 実際にはほとんどが CLL として発症する。



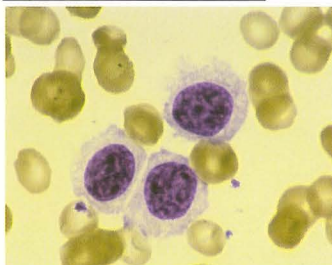
## Supplement

### 有毛細胞白血病

- 有毛細胞白血病 (hairy cell leukemia) は不整な細胞突起を有する成熟 B 細胞が骨髄や脾臓などで増殖するまれなリンパ系腫瘍である。
- 慢性に進行し、巨脾や汎血球減少を呈し、骨髄は dry tap (115 頁) となる。
- 治療にはクラドリビンを用いる。

#### 末梢血所見

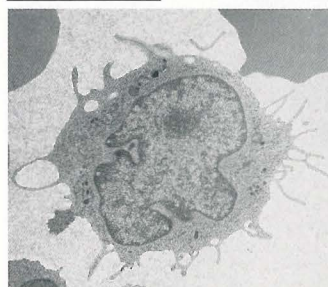
#### 塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



医療情報科学研究所 編、西村 純二：Hairy cell leukemia 末梢血塗抹：イヤーノート・アトラス 第3版：メディックメディア：G-24, 2007

- 細胞質が広く、網状突起が特徴的な細胞としてみられる。

#### 電子顕微鏡像



- 電子顕微鏡を用いると細胞突起がよりはっきりする。





C91.5

# 成人T細胞白血病/リンパ腫

監修  
伊豆津宏二

## intro.

レトロウイルスのHTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) 感染により起こるT細胞腫瘍。白血病や悪性リンパ腫として、中年以降に発症する。CD3, CD4, CD25陽性のflower cellと呼ばれる特徴的な白血病細胞が出現する。病型には、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4つがある。南西日本に多く、主に母乳により児に感染する。

## Words & terms

### LSG15療法 (130頁)

ATLLに対して行われる多剤併用療法。CPA, DXR, VCR, PSL, VP16, CBDCA, ラニムスチン、ビンデシンの8種類の抗がん剤を用いる。

### ビスホスホネート

(130頁)

破骨細胞の骨吸収機能を抑制する薬剤。骨粗鬆症や悪性腫瘍随伴高カルシウム血症などの治療に用いられている。

### レトロウイルス (132頁)

粒子中に逆転写酵素を含むRNAウイルス。宿主細胞内に感染後、ゲノムRNAはDNAへと転換され、これが宿主ゲノム中の不特定の部位に組み込まれる。HIVやHTLVなどがある。

### ニューモシスチス肺炎

(132頁)

真菌の一種であるニューモシスチス・ジロヴェチによって引き起こされる肺炎。化学療法や副腎皮質ステロイド長期内服、AIDSなどによる免疫低下時に発症する日和見感染症の1つ。

### PTHrP

(132頁)

副甲状腺ホルモン(PTH)と共通の構造をもつ蛋白質で、PTH受容体を介して作用する。異常高値により高Ca血症をきたす。一部の悪性腫瘍で産生がみられる。

## MINIMUM ESSENCE

## ATLL ; adult T-cell leukemia / lymphoma

- ① 中年以降の九州・沖縄地方出身者に多く、  
(南西日本出身者に多い)
- ② 発熱・倦怠感、  
(感冒様症状)
- リンパ節腫大、肝腫大で発症し、
- ③ 皮膚に結節、丘疹、紅斑、紅皮症などをきたし、  
(皮膚浸潤による)
- ④ 高Ca血症、  
(PTHrPの産生による)
- LDH ↑, 可溶性IL-2受容体 ↑ がみられ、
- ⑤ 末梢血WBC ↑ (核が花弁状を示すT細胞)、  
(flower cell)
- ⑥ 細胞性免疫低下、血清抗HTLV-1抗体(+)のとき、  
→ 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)を疑う。  
● 確定診断には、サザンブロット法によりHTLV-1プロウイルスDNAのモノクローナルな組みこみを証明する。

## 治療

1. 急性型・リンパ腫型では、多剤併用化学療法(LSG15療法など)を行う。  
また、若年者には、造血幹細胞移植を行う。
2. 慢性型・くすぶり型では、無症状ならば経過観察のみ。
3. 高Ca血症には、ビスホスホネート、生食輸液+ループ利尿薬。



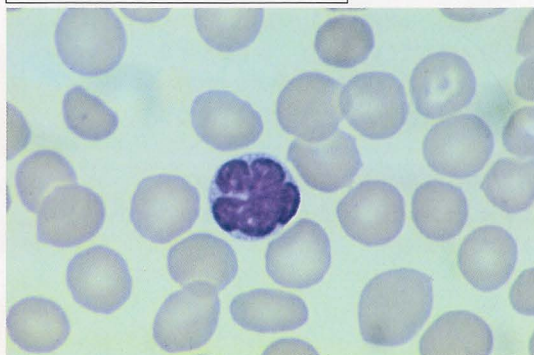
## 補足事項

- HTLV-1感染に関連する疾患には、成人T細胞白血病/リンパ腫の他、HTLV-1関連脊髄炎(HAM)、HTLV-1関連ぶどう膜炎、HTLV-1関連肺炎などがある。
- 感染者からの授乳を禁止、感染者との性交渉時のコンドーム使用など、感染予防の必要がある。

## 花弁状の核が特徴的 flower cell

- 成人T細胞白血病／リンパ腫 (ATLL) の末梢血には、切れこみがある花弁状の核をもった flower cell とよばれる異常リンパ球がみられる。
- この異常リンパ球は、CD3、CD4、CD25が陽性となる。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



医療情報科学研究所 編, 西村 純二: 成人T細胞白血病 末梢血塗抹:  
イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-27, 2007

## 母乳・性交渉・輸血による

### HTLV-1の感染経路

- HTLV-1の主な感染経路には、母乳、性交渉、輸血の3つがある。
- 母乳、精液、血液に含まれる感染リンパ球と非感染者のリンパ球が直接接触することで、感染が成立する。

#### 母乳



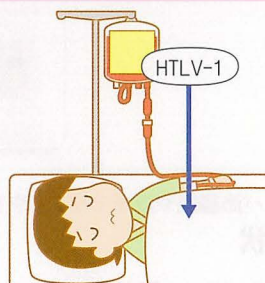
- 現在は妊婦検診で抗HTLV-1抗体検査が導入され、キャリアの母親への指導もなされるようになった。
- 母乳栄養を禁じることで、感染率が低下している。

#### 性交渉



- ほとんどが男性から女性への感染である。
- コンドーム使用による感染予防が大切である。

#### 輸血



- 1986年以降は抗HTLV-1抗体をチェックするようになったので、現在ではまれである。

## 九州・沖縄に多い

### HTLV-1キャリアーの分布

- わが国でのHTLV-1キャリアーの分布は、沖縄、九州、四国に多く、紀伊半島や一部の東北地方にも分布する。ATLLを疑った際には出身地を聞くことが重要である。
- 世界的にみると、キャリアーの10%程度が日本に集積しており、日本は世界的な感染者集積地域といえる。





潜伏期間が非常に長い

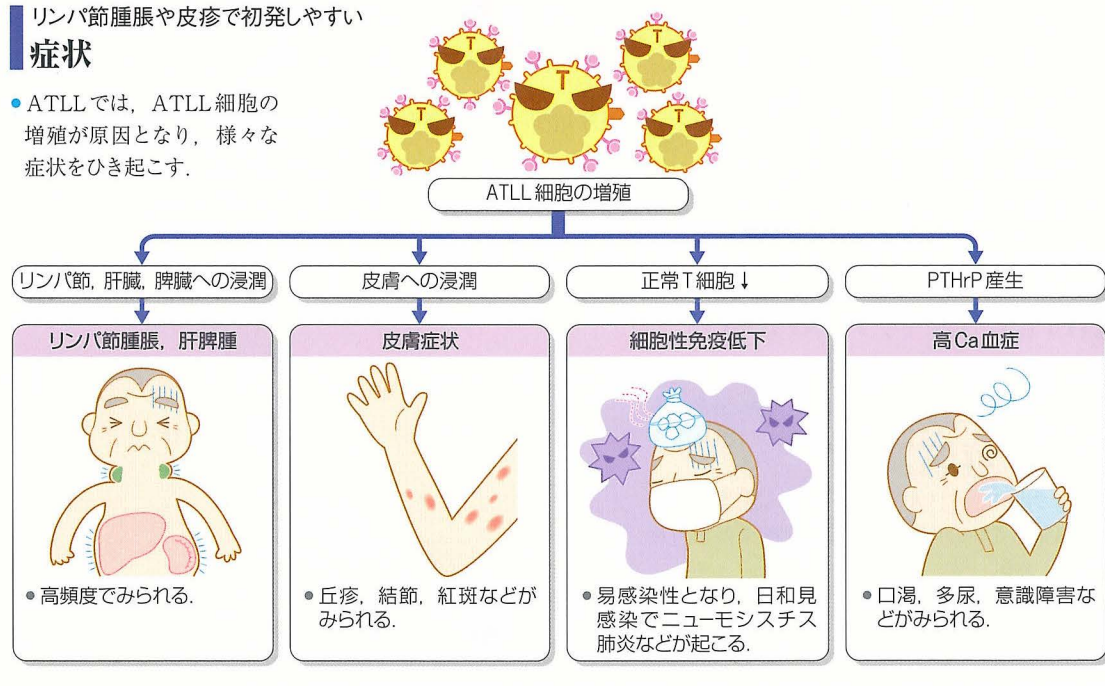
## HTLV-1の感染から発症まで

- 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の原因となるHTLV-1とは、レトロウイルスの一種で、CD4陽性のT細胞に感染し、宿主のDNAに組みこまれ、ATLLをひき起こす。
- HTLV-1感染者のうち発症するのは1～5%ほどであり、感染から発症までは30～50年かかる。



## リンパ節腫脹や皮疹で初発しやすい 症状

- ATLLでは、ATLL細胞の増殖が原因となり、様々な症状をひき起こす。



●宿主: host ●発症: onset ●逆転写: reverse transcription ●潜伏期間: latent period ●丘疹: papule ●結節: nodule  
●紅斑: erythema ●ニューモシスチス肺炎: pneumocystis pneumonia ●口渇: thirst ●多尿: polyurea ●可溶性インターロイキン2受容体: soluble interleukin 2 receptor ●腫瘍マーカー: tumor marker

病型により予後や治療が違ふ

## 4つの病型

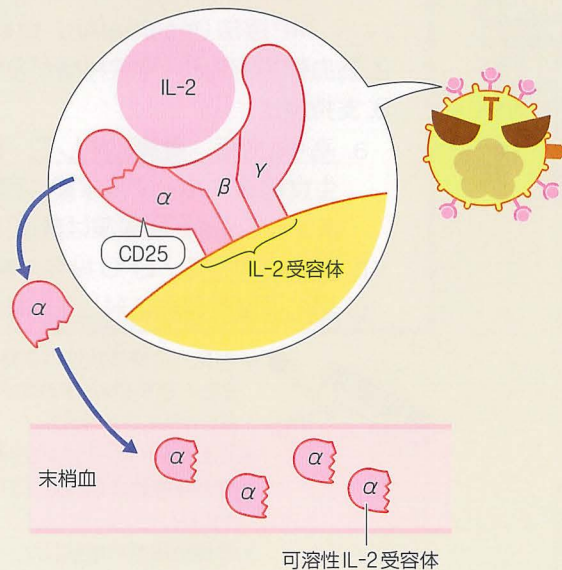
- ATLLにはくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4つの病型がある。

	予 後	特 徴	治 療
くすぶり型	不良	● 症状は少ない	経過観察
慢性型		● 皮膚病変が多い	
リンパ腫型		● 著明なリンパ節腫脹	多剤併用 化学療法
急性型		● 症状は激しく、多彩 ● 高Ca血症を高率に合併	

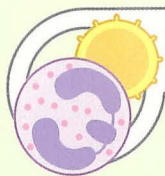
### Advanced Study

## CD25と可溶性IL-2受容体

- IL-2は活性化T細胞から分泌され、B細胞、T細胞、NK細胞などの細胞表面のIL-2受容体に結合し、これらを活性化する。
- IL-2受容体には、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つの鎖があるが、細胞増殖に必須なのは $\alpha$ 鎖であり、IL-2受容体 $\alpha$ 鎖は細胞表面マーカーのCD25に相当する。
- IL-2受容体 $\alpha$ 鎖は膜型の蛋白であるが、一部が切断されて血中出现し、可溶化したものを可溶性IL-2受容体という。
- 可溶性IL-2受容体はリンパ系腫瘍患者の末梢血で高値を示すため、非Hodgkinリンパ腫(124頁)やATLLなどの腫瘍マーカーとして用いられている。







C90.0

# 多発性骨髄腫

監修  
伊豆津宏二

## Words & terms

### ビスホスホネート

〔134頁〕

破骨細胞の骨吸収機能を抑制する薬剤。骨粗鬆症や悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症などの治療に用いられている。

### ボルテゾミブ

〔134頁〕

プロテアソームを阻害することで働く抗がん剤。多発性骨髄腫の治療薬である。

### サリドマイド

〔134頁〕

もともと鎮静薬や睡眠薬などとして使われていたが、重篤な催奇形性が判明したために発売中止となった。現在は多発性骨髄腫などの治療に用いられる。

### $\beta_2$ ミクログロブリン

〔135頁〕

HLA Ⅰ型抗原のL鎖として免疫応答に機能する非糖蛋白。悪性腫瘍や自己免疫疾患、腎機能障害などで血中濃度が上昇する。また、近位尿管障害の際には尿中 $\beta_2$ ミクログロブリンは上昇する。

### 電気泳動

〔137頁〕

蛋白質やDNAなどの荷電粒子を電圧によって移動させ、分離する解析法。M蛋白のような血漿蛋白分画を解析する場合は、セルロース・アセテート膜に血漿蛋白を載せ、電圧をかけて解析する。

## intro.

骨髄において**形質細胞が単クローン性に増殖する**リンパ系腫瘍（B細胞腫瘍）。増殖した形質細胞（骨髄腫細胞）や、そこから産生される単クローン性免疫グロブリン（**M蛋白**）が**骨病変**、**腎機能障害**、**M蛋白血症**など、様々な病態や症状をひき起こす。WHO分類では形質細胞腫瘍の1つに含まれ、形質細胞骨髄腫とよばれる。

## MINIMUM ESSENCE

MM ; multiple myeloma

### ①高齢者で、

### ②徐々に起こる**骨痛**（特に**腰背部痛**）、

〈骨病変〉

**倦怠感**で始まり、

悪心、嘔吐、多尿などをきたし、

〈高Ca血症〉

### ③貧血、ときに易感染性や出血傾向となり、

〈骨髄機能抑制など〉

### ④**M蛋白**↑（IgG型、IgA型、Bence-Jones型など）、

〈M蛋白血症〉

それ以外の**正常免疫グロブリン**↓

**総蛋白**↑（ただしBence-Jones型では正常～低下）、**アルブミン**↓、

### ⑤赤血球連鎖形成、赤沈亢進、過粘稠度症候群があり、

### ⑥尿蛋白↑、Cr↑、

〈腎機能障害〉

### ⑦血清Ca↑がみられるとき、

〈骨融解による〉

→ **多発性骨髄腫** を疑う

●確定診断は、骨髄における形質細胞の増殖の証明、

蛋白電気泳動による血中あるいは尿中M蛋白の証明、

骨X線で**punched out lesion**（骨打ち抜き像）がみられることなどによる

## 治療

### 1. 化学療法（多剤併用療法）

**VAD療法**（vincristine, adriamycin, dexamethasone）など

**MP療法**（melphalan, prednisolone）

### 2. 造血幹細胞移植（自家移植が多い）

### 3. 支持療法

a. **高Ca血症**、**骨痛**に対して、ビスホスホネート（ゾレドロン酸など）、

生食輸液＋ループ利尿薬、鎮痛薬、放射線照射

※サイアザイド利尿薬は禁忌！（ $\therefore$ 高Ca血症を助長）

b. **貧血**に対して、EPO投与、輸血

c. **過粘稠度症候群**に対して、血漿交換療法



## 補足事項

- 再発、治療抵抗性の多発性骨髄腫に対し、新規薬剤のボルテゾミブが適応となる。また、サリドマイドおよびその誘導体であるレナリドマイド（日本ではまだ未承認）が用いられることもある。
- ビスホスホネートによる治療では、副作用として顎骨壊死に注意しなければならない。
- 骨髄腫細胞はCD19、CD20が陰性で、CD38、CD138が陽性というパターンをとりやすい。
- 骨髄腫細胞の増殖には、IL-6やVEGFなどのサイトカインや細胞同士の接着による刺激が関与している。

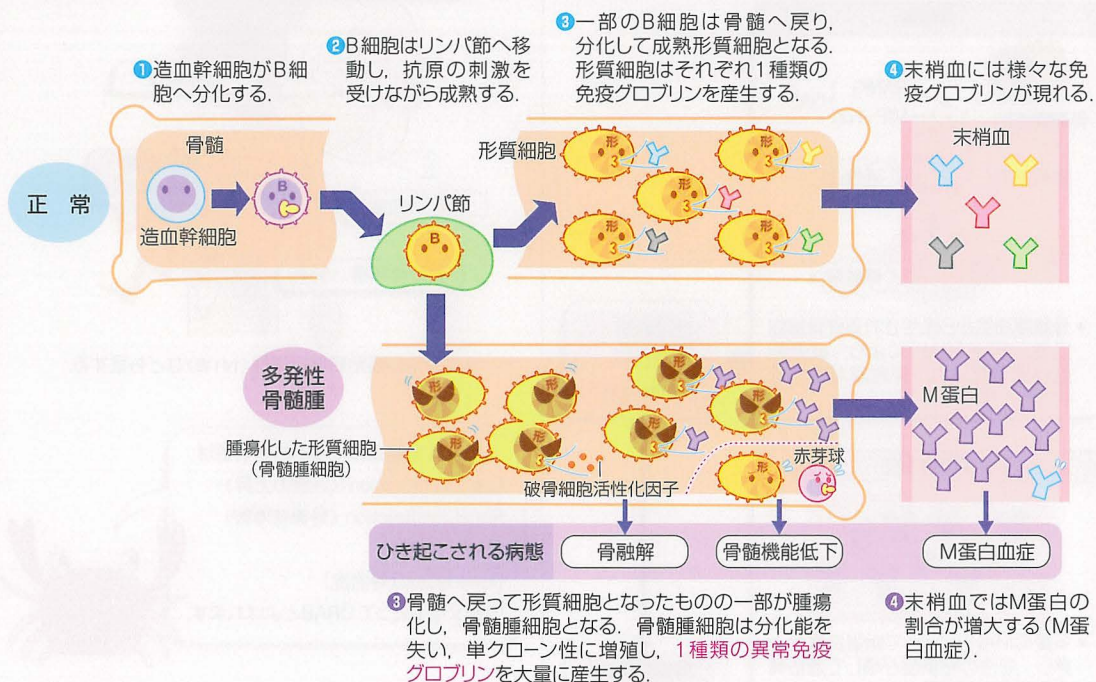
●形質細胞：plasma cell ●骨髄腫細胞：myeloma cell ●形質細胞腫瘍：plasma cell neoplasms ●形質細胞骨髄腫：plasma cell myeloma ●総蛋白：total protein ●赤血球連鎖：rouleaux formation ●過粘稠度症候群：hyperviscosity syndrome ●尿蛋白：urinary protein ●電気泳動：electrophoresis ●ビスホスホネート：bisphosphonate ●ゾレドロン酸：zoledronic acid ●サイアザイド：thiazide ●ミクログロブリン：microglobulin ●核周円明庭：perinuclear halo ●ゴルジ装置：Golgi apparatus



様々な病態をひき起こす

## 形質細胞の腫瘍化

- 多発性骨髄腫では骨髄において単クローン性に増殖した形質細胞（骨髄腫細胞）が、様々な病態をひき起こす。
- 骨髄腫細胞は、**ただ1種類の異常免疫グロブリン**を産生し続ける。その異常免疫グロブリンを**M蛋白**という。
- 骨髄腫細胞や、それが産生するM蛋白によって骨融解、骨髄機能低下、M蛋白血症などの病態がひき起こされる。



## 形質細胞が増殖 骨髄所見

- 多発性骨髄腫の骨髄では、形質細胞の増殖がみられる。形質細胞は、May-Giemsa染色で細胞質が青く染まり、核周囲明帯をもつ。
- 形態学的に異型性のある形質細胞がみられることもある。
- 赤芽球系や顆粒球系の血球数は減少している。全体としては、低形成性骨髄である。

骨髄塗抹標本（May-Giemsa染色）



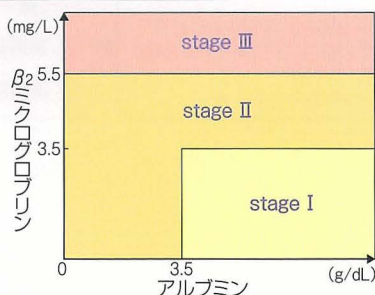
第97回医師国家試験 130

- 核周囲明帯は蛋白合成の場であるゴルジ装置に相当する部位で、形質細胞でよく発達している。

## アルブミンと $\beta_2$ ミクログロブリンの値による 病期分類

- 多発性骨髄腫の病期分類に、International Staging System (ISS) がある。
- これは、血中アルブミンと $\beta_2$ ミクログロブリンの値の2つだけで決定される簡便な分類法である。
- stage I から、進行するにつれて、stage II, stage III となる。

多発性骨髄腫の病期分類

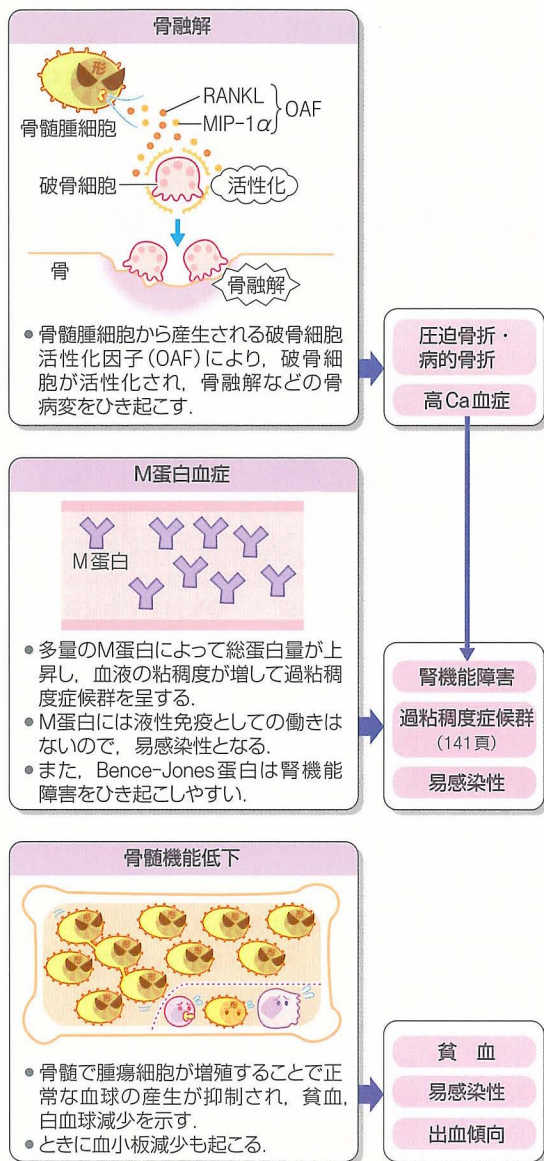


- アルブミンが低値、 $\beta_2$ ミクログロブリンが高値であるほど予後不良となる。



## 骨融解, M蛋白血症, 骨髄機能低下の3つが特徴的病態

- 多発性骨髄腫では、骨融解, M蛋白血症, 骨髄機能低下などの病態が様々な症状や異常所見をもたらす。



## 腰痛が初発症状になりやすい合併症

- 多発性骨髄腫では以下のような合併症がみられる。



- この他に過粘稠度症候群 (141頁) など呈する。

多発性骨髄腫の代表的な合併症は、

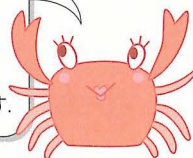
Calcium elevation (Ca値の上昇)

Renal dysfunction (腎機能障害)

Anemia (貧血)

Bone lesion (骨病変)

の頭文字をとって **CRAB** とよばれます。



## 溶骨性病変 punched out lesion

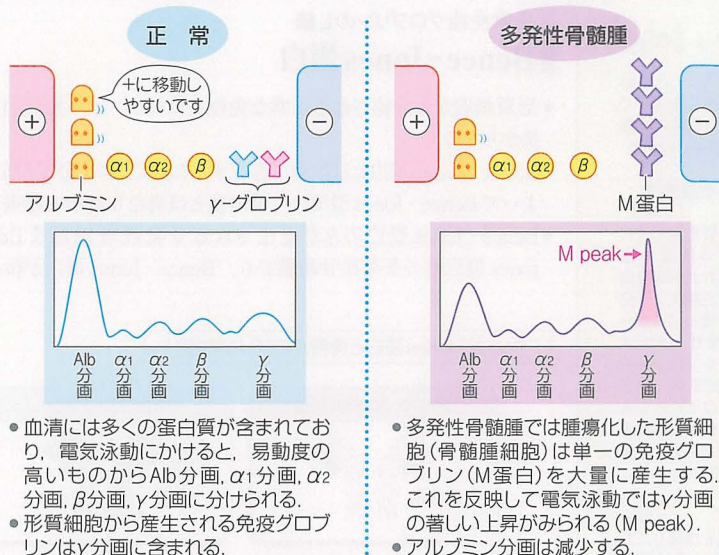
- 骨髄腫細胞は破骨細胞を活性化し骨融解をひき起こす。これにより、骨のX線所見ではpunched out lesion (骨打ち抜き像) がみられることが多い。



医療情報科学研究所 編, 市川 和雄: 多発性骨髄腫 頭部単純X線: イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-30, 2007

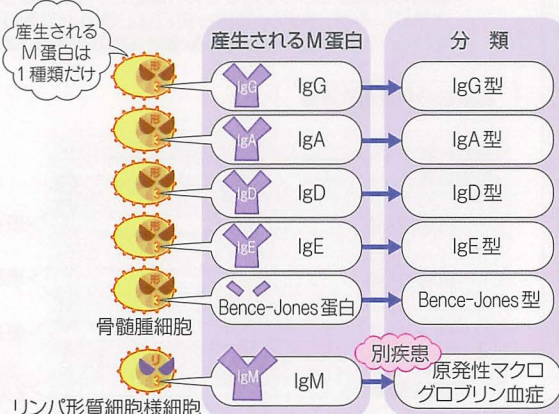
## γグロブリンが増える M蛋白血症

- 多発性骨髄腫では腫瘍化した形質細胞が単一の免疫グロブリン (M 蛋白) を産生し、単クローン性高 γ-グロブリン血症となる。
- 多発性骨髄腫患者の血清蛋白を電気泳動にかけると、M 蛋白に相当する γ 分画の上昇がみられる。これを M peak とよぶ。



## M 蛋白の種類で分けられる 多発性骨髄腫の分類

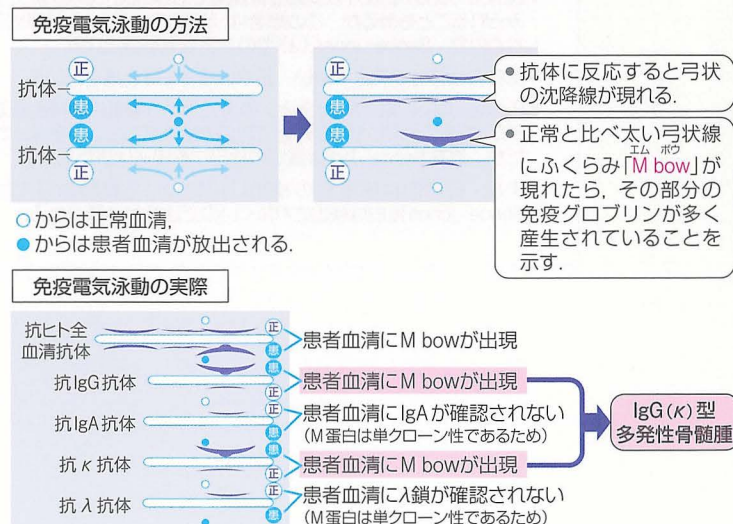
- 多発性骨髄腫は骨髄腫細胞が単クローン性に産生する異常免疫グロブリン (M 蛋白) によって5つの型に分類される。
- 腫瘍がM 蛋白を産生する疾患には、原発性マクログロブリン血症 (140 頁) もある。しかしこれはM 蛋白を産生するのがリンパ形質細胞様細胞である点、産生されるM 蛋白がIgM だという点、骨病変などをきたしにくいという点で、多発性骨髄腫と異なる。



\* 骨髄腫細胞の中には IgM を産生するものもあるが、極めてまれである。

## M bow がみられる 免疫電気泳動

- 免疫電気泳動とは、電気泳動では分離できない微量蛋白成分を抗血清抗体との抗原抗体反応を用いて同定する検査法である。
- 通常の電気泳動では、M 蛋白の上昇しか判断できないのでM 蛋白がどの型なのかが調べるためには免疫電気泳動を行う必要がある。
- Bence-Jones 型多発性骨髄腫が疑われる場合には、尿を検体に用いて免疫電気泳動を行う。





**アミロイド** (139頁)  
ある病的な条件下で血管や他の組織に沈着する線維状蛋白の総称。

**ネフローゼ症候群** (139頁)

高度の蛋白尿とそれに起因する低蛋白血症、浮腫および高脂血症を呈した病態。原発性糸球体腎炎による一次性(原発性、または特発性)ネフローゼ症候群と、膠原病、糖尿病、アミロイドーシスなどによる二次性(続発性)ネフローゼ症候群に大別される。

**円柱** (139頁)

尿沈渣を検鏡したときに見られる円柱状の物質。疾患によって様々なものが構成成分となるが、硝子円柱がその基本となる。

**赤沈** (139頁)

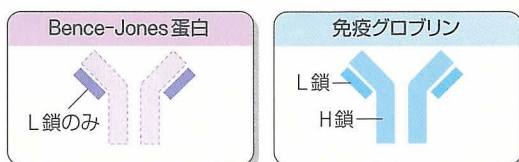
赤血球沈降速度。抗凝固薬を加えた全血中の赤血球が自然凝集により沈降する速度。赤血球の表面は陰性に荷電しており、血漿中に陽性荷電のグロブリン( $\alpha_1$ ,  $\gamma$ 分画)やフィブリノゲンが増加すると赤血球の凝集が亢進し沈降速度は促進する。簡便で比較的鋭敏な炎症の検査法として日常臨床で広く用いられている。血沈ともいう。

## 異常免疫グロブリンのL鎖

### Bence-Jones 蛋白

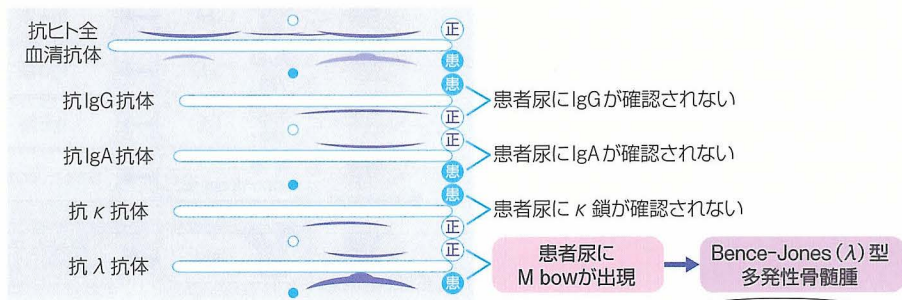
- 形質細胞から分泌される正常な免疫グロブリンは、重鎖(H鎖)と軽鎖(L鎖)が2つずつ結合した構造からなる。
- Bence-Jones 蛋白とは単独で存在するL鎖であり、分子が小さい。そのため尿中に容易に排出される。よって Bence-Jones 型では、他の型とは異なり血中の総蛋白量は正常～低値を示す。
- Bence-Jones 蛋白のみが産生される多発性骨髄腫を Bence-Jones 型と呼ぶ。ただし、**Bence-Jones 型以外の多発性骨髄腫でも、Bence-Jones 蛋白が検出されることがある。**

#### Bence-Jones 蛋白と免疫グロブリンの違い



- 通常の免疫グロブリンは2つのH鎖と2つのL鎖から構成されているが、Bence-Jones 蛋白はL鎖のみで構成されている。L鎖には構造の異なる $\kappa$ 鎖と $\lambda$ 鎖の2種類がある。

#### 尿蛋白の免疫電気泳動



- Bence-Jones 型以外の多発性骨髄腫でも Bence-Jones 蛋白がみられることもあるが、この患者は、 **$\lambda$ 鎖のみに M bow が認められるので、Bence-Jones ( $\lambda$ ) 型の多発性骨髄腫となる。**
- 患者の検体は濃縮尿を用い、正常の検体には血清を用いる。
- Bence-Jones 蛋白はもともと、煮沸法という尿蛋白の検出法で、56℃付近で沈殿し100℃付近で再溶解する蛋白として発見されたが、現在 Bence-Jones 蛋白の検出に煮沸法は使われない。
- また、日常的に尿蛋白の検出に用いられる試験紙法では Bence-Jones 蛋白は検出されにくいので注意が必要である。

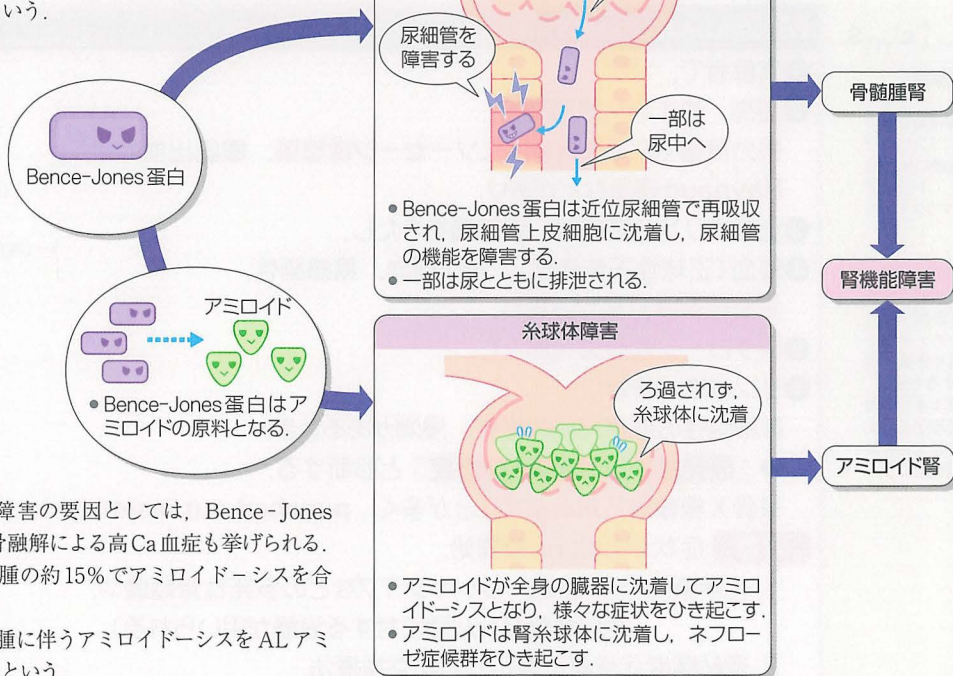
Bence-Jones 蛋白は尿中に多く含まれるので、血清蛋白ではなく尿蛋白の免疫電気泳動を行います。



## 骨髄腫腎とアミロイド腎

## Bence-Jones 蛋白が引き起こす腎機能障害

- Bence-Jones 蛋白は近位尿細管に沈着したり、アミロイドーシスを引き起こすなど、腎機能障害の原因となる。
- Bence-Jones 蛋白による尿細管障害を骨髄腫腎といい、アミロイドーシスによる腎症のことをアミロイド腎という。



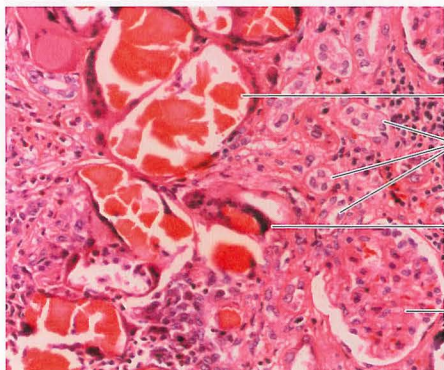
- また腎機能障害の要因としては、Bence-Jones 蛋白の他に骨融解による高Ca血症も挙げられる。
- 多発性骨髄腫の約15%でアミロイドーシスを合併する。
- 多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスをALアミロイドーシスという。

## 尿細管が障害される

## 骨髄腫腎

- 骨髄腫腎では、尿細管上皮細胞の変性壊死や、尿細管腔内の円柱形成がみられる。

## 病理所見 (H-E 染色)



医療情報科学研究所 編, 小谷 泰一: 骨髄腫腎 病理: イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: E-17, 2007

## 前骨髄腫状態

## MGUS

- M 蛋白の存在が認められるものの無症状であり、原因も明らかではないものを MGUS という。
- 年に1%の確率で多発性骨髄腫などの悪性疾患に移行するため、経過観察が必要である。

## 検査値

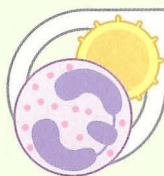
- M 蛋白 (+)
- 免疫グロブリン ↑
- 赤沈亢進

## 症状

なし







C88.0

# 原発性マクログロブリン血症

監修  
伊豆津宏二

## intro.

B細胞腫瘍であるリンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)の腫瘍細胞が単クローン性にIgMを産生することで、**過粘稠度症候群**を主体とした症状を呈する疾患である。Waldenströmマクログロブリン血症ともいう。WHO分類においては、LPLと原発性マクログロブリン血症は同一疾患として扱われる。

## Words & terms

### Sjögren症候群

〔140頁〕

涙腺、唾液腺などの外分泌腺にリンパ球が浸潤し腺組織に炎症反応が起こり、ドライアイやドライマウスをきたす疾患。

### Raynaud現象

〔141頁〕  
発作的な血管の収縮により四肢末梢が蒼白化またはチアノーゼを示し、冷感や疼痛を訴え、回復すると逆に、充血や発赤をきたす現象。原因不明でこのような現象を呈するものをRaynaud病という。

## MINIMUM ESSENCE

WM : Waldenström macroglobulinemia

①高齢者で、

②頭痛、めまい、意識障害、

視力障害(眼底網膜静脈にソーセージ様怒張、眼底出血)、

Raynaud現象<sup>レイノー</sup>などがあり、

③全身のリンパ節腫脹、肝脾腫をきたし、

④貧血(正球性正色素性)、出血傾向、易感染性、

赤血球連鎖形成がみられ、

⑤単クローン性血清IgM↑↑、

⑥リンパ節・骨髓に、

B細胞性の腫瘍細胞の増殖、浸潤があるとき、

➔ **原発性マクログロブリン血症**と診断する。※骨X線像は正常を示すことが多く、**punched out lesion**(-)。**治療** 症状があれば治療開始。

1. 化学療法(MP療法、リツキシマブなどの多発性骨髄腫や、他の悪性リンパ腫に対する治療が用いられる)。
2. 過粘稠度症候群に対して血漿交換療法。

〈過粘稠度症候群〉

〈クリオグロブリン〉

〈悪性リンパ腫の症状〉

〈B細胞腫瘍〉



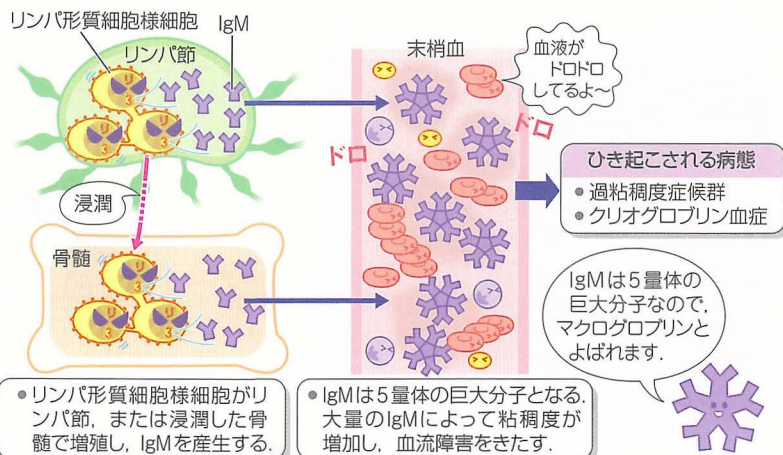
## 補足事項

- 本症の一部にC型肝炎ウイルスの関与が示唆されている。
- クリオグロブリンは本症の他、C型肝炎、SLE、Sjögren症候群<sup>シェーグレン</sup>などで出現することがある。

## 5量体IgMがひき起こす過粘稠度症候群が主体

### 病態

- 原発性マクログロブリン血症では、B細胞腫瘍であるリンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)が原因となって、血液中のIgMが上昇する。
- 大量に産生されたIgMにより、過粘稠度症候群やクリオグロブリン血症がひき起こされる。
- LPLが原因となるため、本症では悪性リンパ腫による病態も同時に呈する。

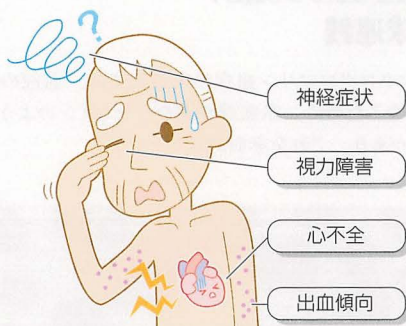


●原発性マクログロブリン血症: primary macroglobulinemia ●過粘稠度症候群: hyperviscosity syndrome ●クリオグロブリン血症: cryoglobulinemia ●視力障害: visual impairment ●眼底: ocular fundus ●赤血球連鎖: rouleaux formation ●血漿交換: plasma exchange ●5量体: pentamer ●心不全: heart failure ●乳頭浮腫: disk edema ●凝集: aggregation ●紫斑: purpura ●皮疹: eruption ●腎機能障害: renal dysfunction ●しびれ: numbness



## 血液がうっ滞する 過粘稠度症候群

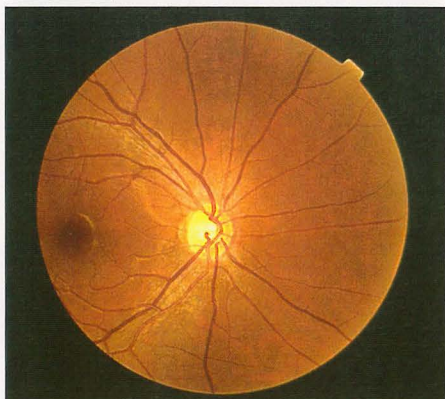
- 血液粘稠度の増加により、様々な臓器に血流障害を生じる状態を過粘稠度症候群という。
- 血液粘稠度が増加すると、血流障害が生じ、神経症状、視力障害、心不全をきたす。また、凝固因子や血小板機能も低下し、出血傾向となる。
- 原発性マクログロブリン血症ではIgMが産生される。このIgMは5量体を形成するので多発性骨髄腫に比べM蛋白の分子量が大きい、このため過粘稠度症候群も顕著に現れる。



## ソーセージ様怒張が特徴的 眼底所見

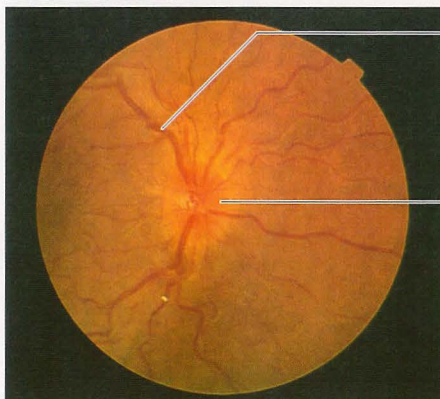
- 原発性マクログロブリン血症では血液の粘稠度が高いため、眼底所見で網膜静脈のソーセージ様怒張がみられる。
- また、眼底出血や乳頭浮腫によって、視力障害をひき起こすこともある。

正常



写真提供：関 保

過粘稠度症候群



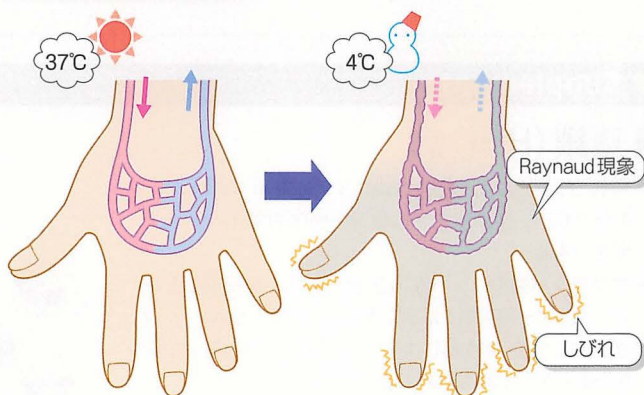
静脈のソーセージ様怒張

乳頭浮腫

写真提供：関 保

## 冷やすとゲル状になる クリオグロブリン

- 原発性マクログロブリン血症で産生されるM蛋白はクリオグロブリンの性質を有していることがある。
- クリオグロブリンとは平常体温(37℃)では血中に溶けているが、低温では凝集するグロブリンである。試験管内では4℃に冷却するとゲル状に沈降する。
- 寒冷時に循環障害を起こし、手足のしびれや冷感、Raynaud現象をきたす。そのためクリオグロブリン血症では寒冷を避けることが大切である。
- また、クリオグロブリン血症では、紫斑などの皮疹、関節障害、腎機能障害などをきたすことがある。



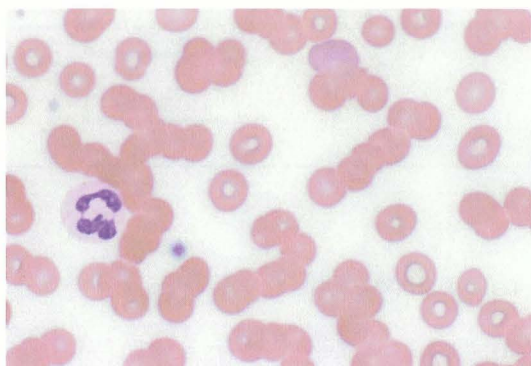
- 低温にさらされると、クリオグロブリンが凝集し、血流を阻害する。



過粘稠度症候群がひき起こす

## 赤血球連鎖

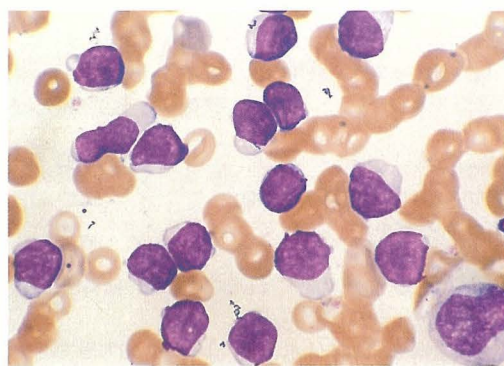
- 原発性マクログロブリン血症の末梢血では、血液の粘稠度が高くなるために、赤血球が連なったコインのように見えることがあり、これを赤血球連鎖という。



リンパ形質細胞様細胞の増殖

## 骨髓所見

- 小リンパ球様のものから、形質細胞様のものまで様々なB細胞性の腫瘍細胞がみられる。



第97回医師国家試験：129

似ているが異なる

## 多発性骨髄腫との違い

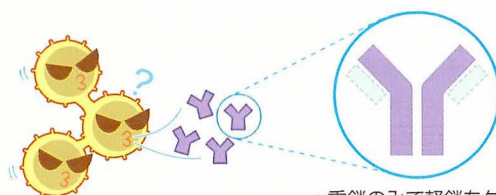
- 多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症ではともに多量のM蛋白が血清中にみられる。しかし、その病態や症状には違いがある。
- 原発性マクログロブリン血症は、多発性骨髄腫よりも過粘稠度症候群がみられやすい。しかし骨病変や腎病変の頻度は多発性骨髄腫よりも少ない。

	多発性骨髄腫	原発性マクログロブリン血症
病変部位	骨 髄	リンパ組織や骨髄
リンパ節腫脹、肝脾腫	少ない	多 い
骨病変	多 い	少ない
腎病変	多 い	少ない
過粘稠度症候群	少ない	多 い
M蛋白	IgG, IgA, IgD, IgE, Bence-Jones 蛋白	IgM

## Supplement

### 重鎖(H鎖)病

- 重鎖(H鎖)病は、免疫グロブリンの重鎖(H鎖)のみを単クローン性に産生する細胞が腫瘍性増殖をきたす疾患である。
- 悪性リンパ腫やリンパ性白血病など様々な病態をとるが、血清中のH鎖による特徴的な合併症はない。
- 産生するH鎖の種類により、 $\gamma$ 鎖病、 $\alpha$ 鎖病、 $\mu$ 鎖病があるがいずれも極めてまれである。



● 重鎖のみで軽鎖を欠く。





## 造血幹細胞移植

監修  
神田 善伸

## Words &amp; terms

重症複合免疫不全症  
〔144頁〕

T細胞の欠損とB細胞の欠損・機能不全による、細胞性・液性免疫能がほぼ欠損する先天性免疫不全症。造血幹細胞移植が行われないと致死的である。

毛細血管拡張性失調症  
〔144頁〕

眼球と耳の毛細血管の拡張、進行性小脳失調、免疫不全、高い発がん率を呈する常染色体劣性遺伝性疾患。幼児期より症状が進行する。Louis-Bar症候群ともいう。

**被包化細菌** 〔145頁〕  
肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などの莢膜を有する細菌。液性免疫障害で問題となりやすい。

VOD  
〔145頁〕

肝中心静脈閉塞症。移植の前処置により肝臓の血管内皮が傷害されることで発症する重篤な肝障害で、黄疸、腹水、肝腫大、体重増加などの症状を呈し、重症なものは肝不全で死亡する。

紅皮症  
〔146頁〕

全身の皮膚が紅潮し、落屑を伴った状態。薬疹、感染症、GVHD、悪性リンパ腫などが原因となる。

サイトカイン  
〔146頁〕

免疫応答の際に、細胞伝達物質として働く非抗体性蛋白質制御因子の総称。

ハプロタイプ  
〔147頁〕

同一染色体上で遺伝子座が近接した遺伝子群。これらは、ひとかたまりとして遺伝する特徴がある。

混合キメラ  
〔149頁〕

レシピエント由来の造血とドナー由来の造血が同一骨髓内で行われ、双方の細胞が混在していること。

骨髄を入れかえる

## 造血幹細胞移植とは

- 造血幹細胞移植とは、造血機能に異常をきたし正常な血液細胞をつくることができなくなった患者に、ドナーから提供された造血幹細胞（同種移植）、あるいは、あらかじめ凍結保存しておいた自分自身の造血幹細胞（自家移植）を移植し、造血機能の正常化を図る治療法である。
- 白血病などの腫瘍性疾患の治療に主に用いられるが、再生不良性貧血などの非腫瘍性疾患にも適応となる場合がある。
- 腫瘍性疾患の治療に用いる場合、移植による正常造血の回復が期待できるため、通常では投与不可能なほど大量の抗がん剤が使用可能となる（次頁）。このため、腫瘍細胞の徹底的な排除ができる。これが本来の造血幹細胞移植の目的である。

## 適応となる疾患

腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患
<ul style="list-style-type: none"> <li>●急性骨髄性白血病（84頁）</li> <li>●急性リンパ性白血病（92頁）</li> <li>●慢性骨髄性白血病（104頁）</li> <li>●骨髓異形成症候群（98頁）</li> <li>●悪性リンパ腫（118頁）</li> <li>●多発性骨髄腫（134頁）など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●再生不良性貧血（32頁）</li> <li>●慢性肉芽腫症（62頁）</li> <li>●Chédiak-Higashi症候群（63頁）</li> <li>●重症複合免疫不全症</li> <li>●毛細血管拡張性失調症</li> <li>など</li> </ul>

原則65歳以下

## 造血幹細胞移植の適応

- 造血幹細胞移植は、前処置（次頁）による大量化学療法や全身放射線照射の副作用、移植後のGVHD（146頁）などの危険を伴うため、全ての患者で適応となるわけではない。



- 原則65歳以下で、他の治療では改善が期待できないときに適応となる。
- また、55～65歳の同種移植ではミニ移植（149頁）が行われる。

- 高齢者や臓器障害のある患者は前処置に耐えられないことが多く、またGVHDが重症化しやすいので適応外となる。
- また、化学療法に全く反応しない腫瘍は移植を行っても再発が多く、適応になりにくい。

前処置、移植、移植後管理

## 移植の流れ

- 造血幹細胞移植は、前処置→移植→移植後管理の順に行われる。



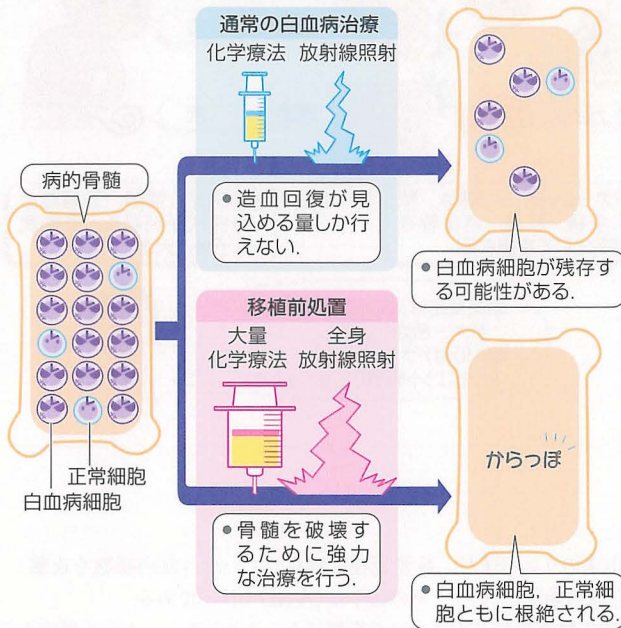
●造血幹細胞移植：hematopoietic stem cell transplantation ●同種移植：allogeneic transplantation ●自家移植：autologous transplantation ●前処置：preparative regimen ●大量化学療法：high dose chemotherapy ●全身放射線照射：total body irradiation ●拒絶反応：rejection ●ミニ移植：reduced-intensity stem cell transplantation ●生着：engraftment ●抗菌薬：antibacterial ●粘膜炎：mucositis



## 骨髄を徹底的に破壊する 前処置

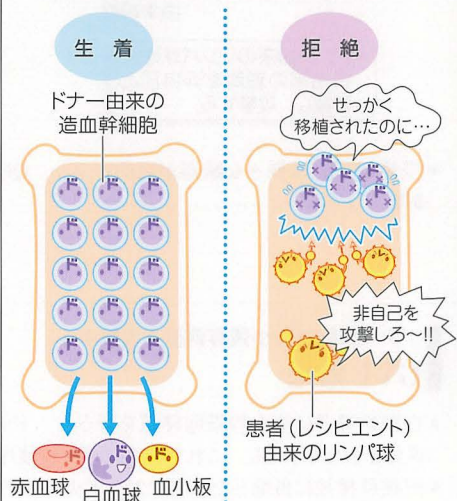
- 造血幹細胞移植を行う際、患者（レシピエント）のリンパ球による拒絶反応や疾患の再発を防ぐため、大量化学療法や全身放射線照射を行い、患者骨髄を徹底的に破壊する。これを前処置という。
- 特に白血病などの腫瘍性疾患に対する前処置では、その後の造血幹細胞移植によって骨髄機能の回復が期待できるので、通常よりも強力な化学療法や放射線療法を行うことができる。
- 高齢者や臓器障害のある患者には、前処置を軽減したミニ移植（149頁）が行われる。

### 白血病における通常治療と前処置の比較



## レシピエント細胞がドナー細胞を攻撃する 生着と拒絶

- 同種移植（147頁）において、移植されたドナーの造血幹細胞が患者の骨髄に定着し、ドナー由来の造血が3系統とも認められるようになった状態を生着という。
- これに対して、移植されたドナー由来の造血幹細胞が非自己と認識され、患者由来の免疫担当細胞に排除されてしまうことを拒絶という。
- ドナー由来の造血幹細胞が拒絶されずに生着するには、患者とドナーのHLA（147頁）が適合していること、そして前処置によって患者の免疫担当細胞が根絶されていることが重要である。
- 自家移植や同系移植（147頁）では、拒絶は起こらない。



## 移植後管理が大切 移植関連合併症

- 移植後には様々な移植関連合併症が起こり、その予防や治療などの管理が重要である。
- 感染症に対しては抗菌薬などの投与や無菌室へ入室するなどの感染管理、GVHD（次頁）に対しては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の投与を行う。
- 移植関連合併症は移植後だけでなく前処置による副作用なども含む。これらに対しても適宜対応する。

### 移植後の主な合併症とその好発時期

治療関連毒性		移植後日数	
		0	360(日)
GVHD	粘膜炎	0	360
	VOD	0	360
非感染性肺合併症	急性GVHD	0	360
	慢性GVHD	0	360
細菌	グラム陽性菌	0	360
	グラム陰性菌	0	360
真菌	カンジダ	0	360
	アスペルギルス	0	360
ウイルス	HSV	0	360
	CMV, アデノウイルス	0	360
	VZV	0	360

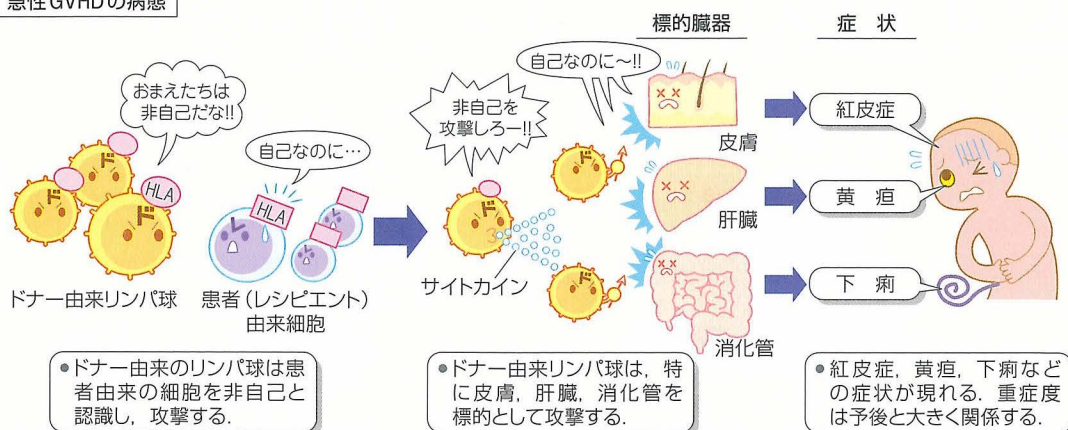


## ドナー細胞がレシピエント細胞を攻撃する

### GVHD

- GVHD（移植片対宿主病）とは、ドナー由来のリンパ球が、患者（宿主）を非自己と認識して攻撃する病態である。
- HLA が一致したドナーを選ぶことで、GVHD 発症の頻度を減少させることができる。
- 移植後 100 日以内に起こる急性 GVHD と 100 日以降に起こる慢性 GVHD があり、重度の急性 GVHD は致命的であることが多い。
- 急性 GVHD の予防には免疫抑制剤が使われ、治療には副腎皮質ステロイドが主に用いられる。

#### 急性 GVHD の病態



- 慢性 GVHD は様々な臓器が標的となり、QOL に影響を与える。

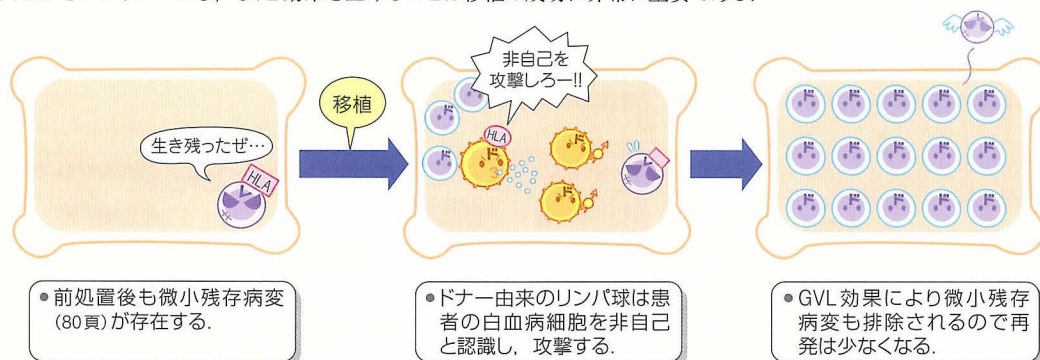
拒絶反応はレシピエント細胞がドナー細胞を攻撃し、GVHD はドナー細胞がレシピエント細胞を攻撃します。



## ドナー細胞が微小残存病変を攻撃する

### GVL 効果

- 白血病患者に造血幹細胞移植を行うと、ドナー由来のリンパ球が、前処置後も残存していた白血病細胞を攻撃し、再発を少なくさせる。これを GVL 効果（移植片対白血病効果）という。その機序は GVHD と同じである。
- 同種移植後に再発した患者に対しドナーのリンパ球を輸注する（DLI）だけで寛解になることがある、という事実から GVL 効果の存在が明らかになった。
- GVHD をコントロールし、GVL 効果を上げることは移植の成功に非常に重要である。



- 白血病以外にも、多発性骨髄腫 (134 頁) や悪性リンパ腫 (118 頁) などでも GVL 効果と同様の効果がみられ、GVT 効果（移植片対腫瘍効果）とよばれる。

## 移植の成否に関わる

### HLA

- HLAとは、ヒトが自己と非自己を認識するうえで最も重要な抗原であり、拒絶やGVHDに関連する。
- 造血幹細胞移植において重要なのはHLA-A、B、DRで、父由来のものと母由来のものの計6種類を検査し、これと一致するドナーを探す。
- HLAが一致する確率は同胞（兄弟）で4分の1であるが、非血縁者では1万分の1以下と低い。



- 各遺伝子座には数十種類から数百種類の遺伝子が存在するのでHLA遺伝子の組み合わせは膨大である。そのため、非血縁者とHLAが一致する確率は1万分の1以下である。

#### 同胞の4種類のHLA型(例)

父 HLA遺伝子	母
A1 B5 DR2	A6 B58 DR9
A3 B7 DR4	A11 B12 DR10

子のHLA遺伝子	A6 B58 DR9	A11 B12 DR10
A1 B5 DR2	A1 B5 DR2	A6 B58 DR9
A3 B7 DR4	A3 B7 DR4	A6 B58 DR9

- HLA型は父方の1つのハプロタイプと母方の1つのハプロタイプで決定される。よって、同胞でHLA型が一致する確率は4分の1となる。

## 細胞の由来と採取部位による

### 造血幹細胞移植の種類

- 造血幹細胞移植は、細胞の由来で自家移植、同種移植、同系移植に分けられ、採取部位で骨髓移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植に分けられる。
- 移植の種類の選択は原疾患によって異なる。例えば、悪性リンパ腫に対しては自家末梢血幹細胞移植が行われることが多い。

#### 細胞の由来

- 自家移植 → 自分自身
- 同種移植 → HLAが一致する他人
- 同系移植 → 一卵性双生児

#### 採取部位

- 骨髓移植 → 骨髓
- 臍帯血移植 → 胎盤・臍帯
- 末梢血幹細胞移植 → 末梢血

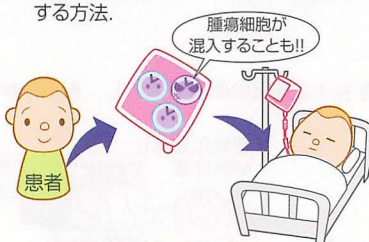
## 誰から移植するか？

### 自家移植と同種移植

- 造血幹細胞移植は、自己の造血幹細胞を移植する自家移植と、HLAの一致した他人の造血幹細胞を移植する同種移植に分けられる。

#### 自家移植

- 完全寛解期の患者から造血幹細胞を採取し、凍結保存しておき、再輸注する方法。



#### 利点

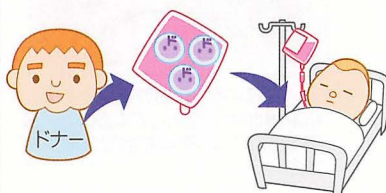
- 拒絶、GVHDのリスクがない。
- ドナーを探すなくてよい。

#### 欠点

- 自己の造血幹細胞に腫瘍細胞が混入している可能性があり、それによる再発の危険がある。
- GVL、GVT効果がない。

#### 同種移植

- HLAの一致するドナーに造血幹細胞を提供してもらい、患者に輸注する方法。



#### 利点

- GVL、GVT効果が期待できる。

#### 欠点

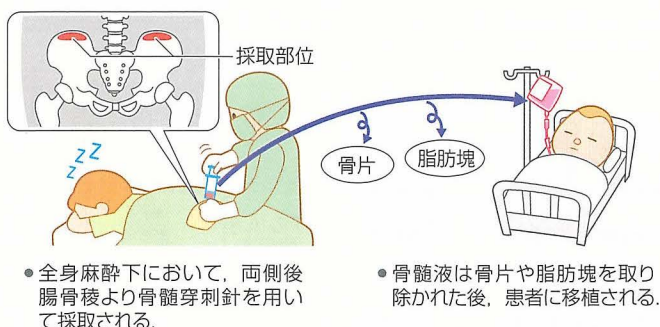
- GVHDのリスクがある。
- 免疫抑制剤を用いるため、感染症にかかりやすい。
- 非血縁者間でHLAが適合する確率は極めて低く、ドナーが見つからないこともある。



実績と歴史がある

## 骨髄移植

- 骨髄移植は、骨髄液に含まれる造血幹細胞を移植する方法である。
- 骨髄液は通常、両側後腸骨稜より採取する。



### 利 点

- 他の移植に比べ移植実績が多い。

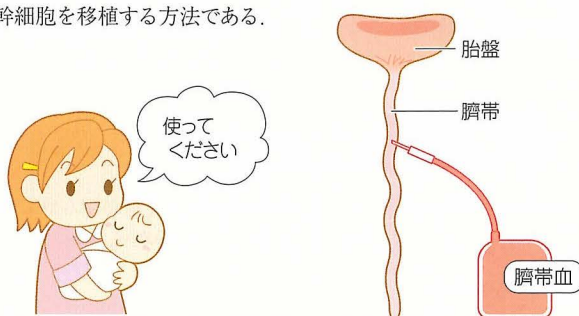
### 欠 点

- 全身麻酔や自己血貯留(191頁)が必要であり、ドナーへの負担が大きい。

胎盤・臍帯を有効活用

## 臍帯血移植

- 臍帯血移植は、分娩後の胎盤・臍帯に残った胎児由来の血液(臍帯血)に含まれる造血幹細胞を移植する方法である。



### 利 点

- ドナーへの負担が少ない。
- 移植可能なHLA型の範囲が広い。
- GVHDが重症化しにくい。
- 臍帯血は臍帯血バンク(次頁)に凍結保存してあるので、必要ときに利用できる。

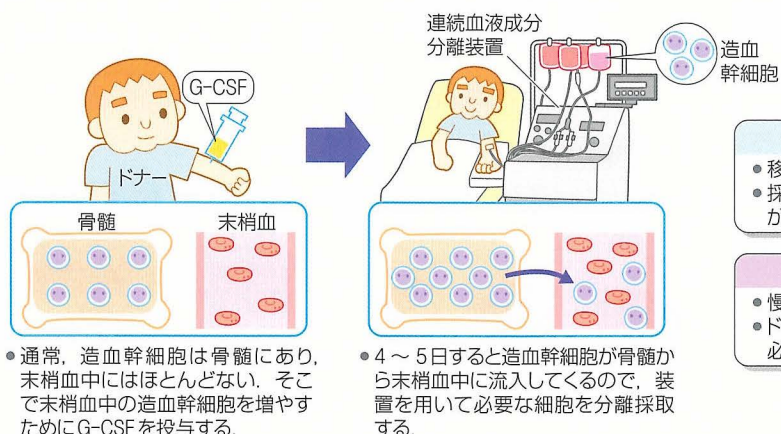
### 欠 点

- 生着が遅い。
- 生着不全が多い。
- 移植後の感染症が多い。
- 採取できる細胞数が少ない。

ドナーへの負担が少ない

## 末梢血幹細胞移植

- 末梢血幹細胞移植は、末梢血中に存在する造血幹細胞を採取し、患者に移植する方法である。



### 利 点

- 移植後の造血回復が早い。
- 採取の際、ドナーの全身麻酔が不要である。

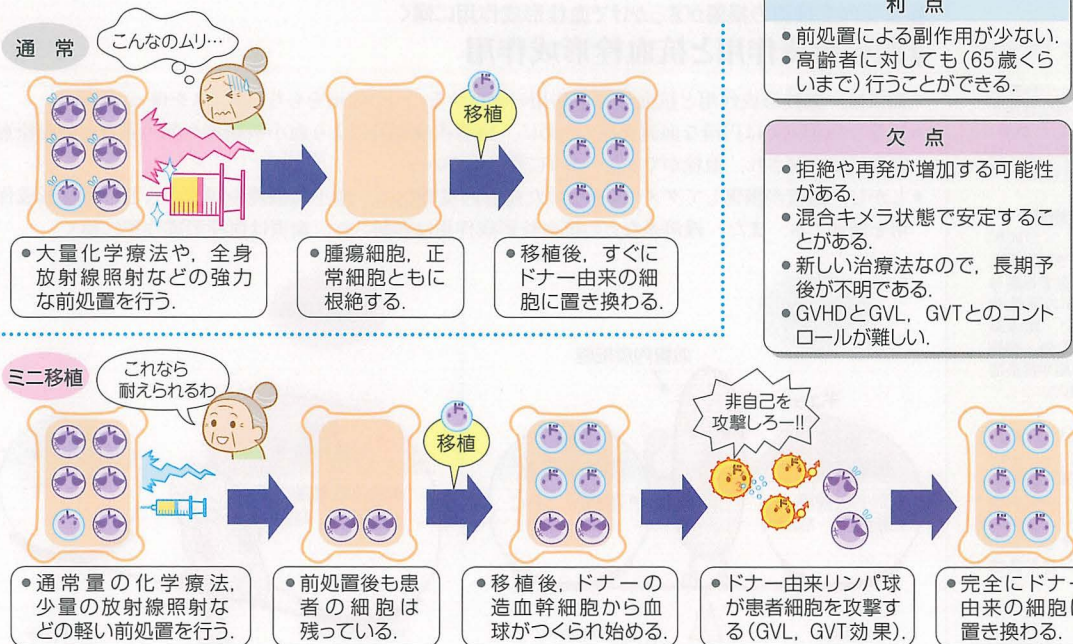
### 欠 点

- 慢性GVHDの頻度が高い。
- ドナーに対してG-CSF投与が必要である。

高齢者にも行うことができる

## ミニ移植

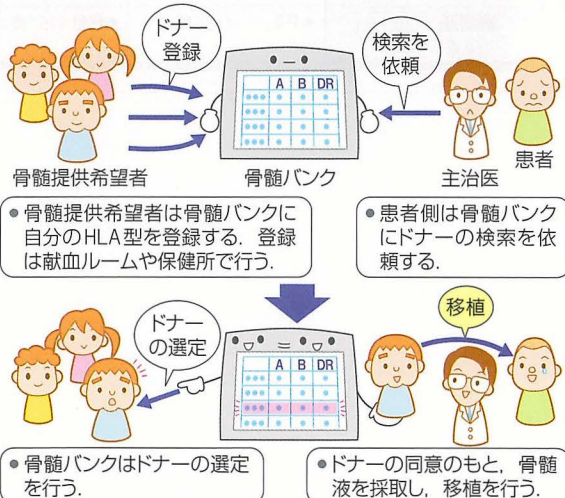
- ミニ移植とは、通常より弱い前処置(145頁)を行う移植のことである。
- 前処置が弱いため腫瘍細胞が残ってしまいが、その後のドナー由来のリンパ球によるGVL、GVT効果で腫瘍細胞の排除を目指す。
- また、前処置が軽いため患者の免疫担当細胞が根絶されにくいので、拒絶が増加するおそれがある。



登録数は年々伸びている

## 骨髄バンク

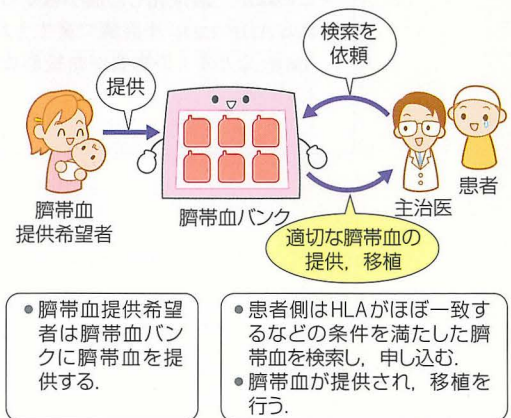
- 骨髄バンクとは、骨髄(造血幹細胞)提供を希望するドナーと移植を希望する患者を仲介する機関である。
- 非血縁者間でHLA型が一致する確率は極めて低いが、多くのドナーのHLA型が登録されているので、HLA適合ドナーをより高確率で見つけることができる。



今後の普及が期待される

## 臍帯血バンク

- 臍帯血バンクは、産婦から提供された臍帯血を凍結保存し、造血幹細胞移植が必要な患者に仲介、提供している機関である。





## 止血機構総論

監修  
和田 英夫

## Words &amp; terms

**PAF** (150頁)  
血小板活性化作用を有する生理活性脂質。血管内皮細胞や炎症細胞から放出される。

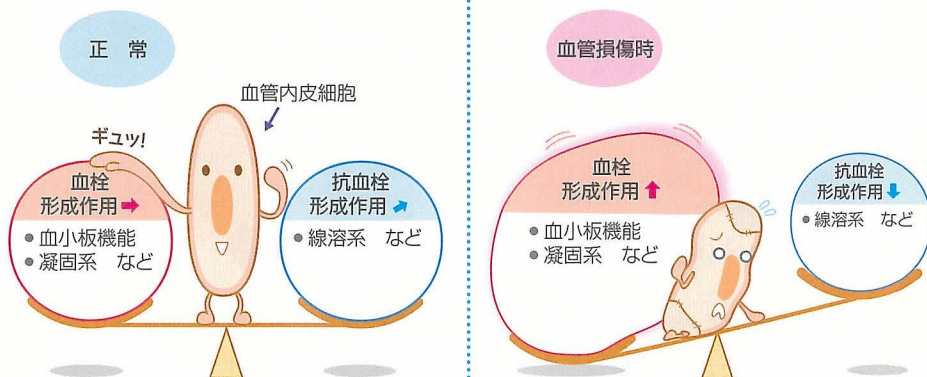
**ヘパリン様物質** (150頁)  
細胞表面や基底膜などに広く存在する高分子多糖。ATの活性化に欠かせない。血液凝固抑制作用の他、細胞増殖抑制作用や抗炎症作用などをもつ。

**トロンボモジュリン** (150頁)  
血管内皮細胞表面に存在するトロンビン受容体。結合したトロンビンは失活する。一方でプロテインCを活性化する。

**組織因子** (150頁)  
血管壁の平滑筋細胞や線維芽細胞で産生され、内皮下組織に存在する凝固因子。凝固系の外因系の出発地点となる。

### 血管内皮細胞の損傷がきっかけで血栓形成作用に傾く 血栓形成作用と抗血栓形成作用

- 血液は、血栓形成作用と抗血栓形成作用の相反する二つの作用をもちバランスを保っている。
- 正常な血管内では円滑な血流を保つために、血管内皮細胞により血小板機能や凝固系などの血栓形成作用は抑制され、血栓ができないように保たれている。
- しかし、血管が損傷してダメージを受けた血管内皮細胞は、血小板機能や凝固系などの血栓形成作用を促進する。また、線溶系などの抗血栓形成作用は抑制され、血液は血栓形成作用に傾く。



### 血管内皮細胞が産生する 血管内皮細胞由来の血栓制御物質

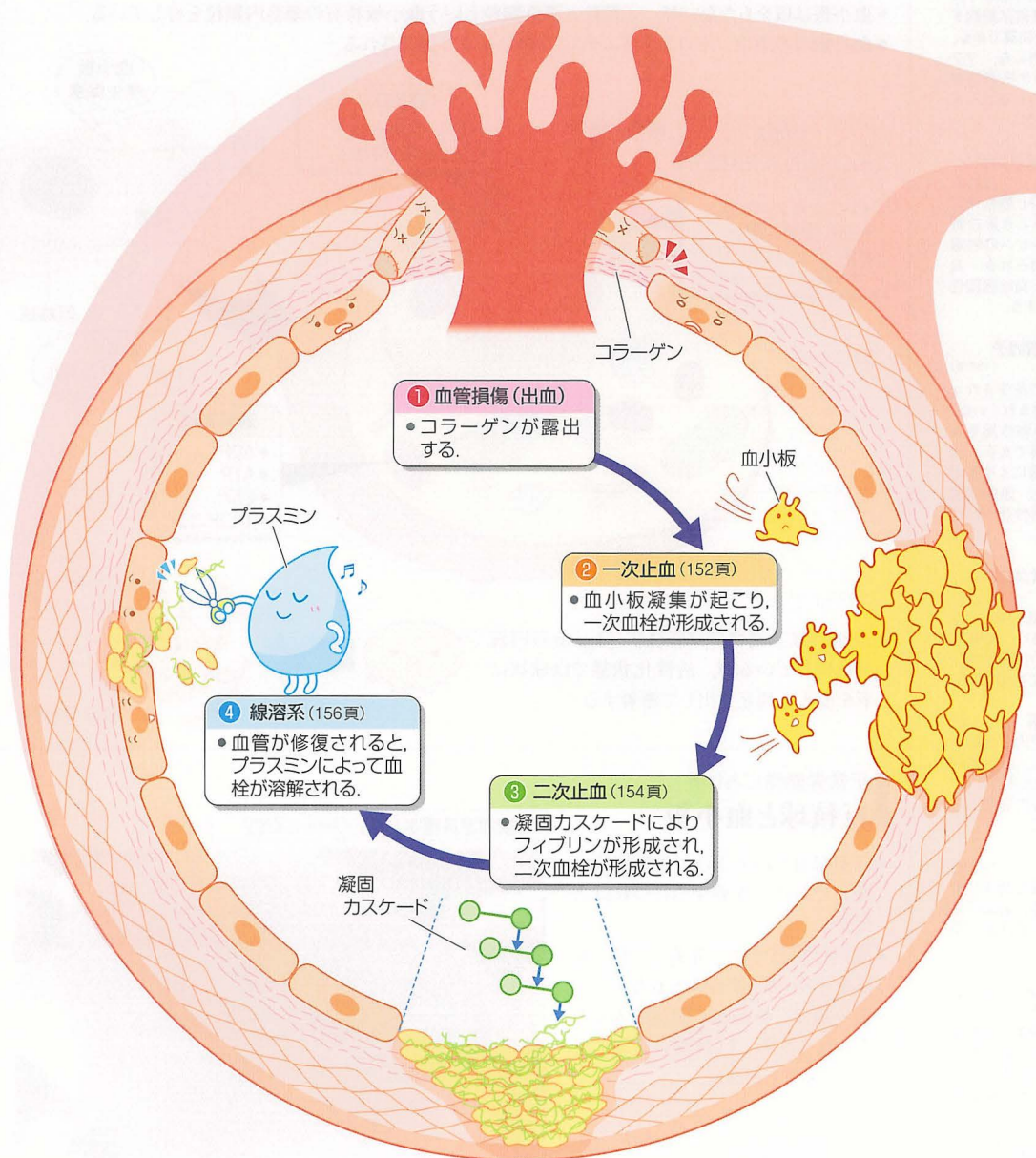
- 血管内皮細胞が産生する血栓形成の抑制・促進物質には右のようなものがある。
- このほか、活性化した血小板から分泌されるADP (152頁) や肝臓で産生されるAT (156頁) など多くの物質が血栓形成に関与している。

機 構	血栓抑制	血栓促進
血小板系 (152頁)	● PGI <sub>2</sub> (153頁) ● NO (153頁)	● vWF (153頁) ● PAF
凝固系 (154頁)	● ヘパリン様物質 ● トロンボモジュリン	● 組織因子 (155頁)
線溶系 (156頁)	● PA (156頁)	● PAI (157頁)

一次止血, 二次止血, 線溶系が働く

## 止血の流れ

- 血管が損傷して出血すると, 損傷部分に血栓が形成され止血される。このしくみを止血機構とよぶ。
- 止血は, 血小板が関与する一次止血と凝固因子が関与する二次止血に分けられる。
- 血栓による止血の後, 血管壁細胞が増殖し血管が修復される。血管修復後に血栓を溶かす働きを線溶系とよぶ。線溶系にはプラスミンが関与する。



- 実際には一次止血と二次止血は, ほぼ同時に起こる。
- 血小板も凝固因子も血管損傷部位を認識する機能を有している。また, 正常部位では凝固阻害因子 (156頁) の働きにより, 血栓形成は抑制されている。このため, 血栓は損傷部位で局所的に形成される。

●プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>): prostaglandin I<sub>2</sub> ●一酸化窒素 (NO): nitric oxide ●フォンビルブランド因子 (vWF): von Willebrand factor ●血小板活性化因子 (PAF): platelet activating factor ●プラスミノゲンアクチベーター (PA): plasminogen activator ●プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI): plasminogen activator inhibitor ●アデノシン二リン酸 (ADP): adenosine diphosphate ●アンチトロンピン (AT): antithrombin



# 血小板による一次止血

血管が損傷すると、まず血小板による一次止血が行われる。

## Words & terms

### 血小板由来成長因子 (PDGF) 〔152頁〕

活性化血小板より放出され、線維芽細胞を増殖させる物質である。血小板以外にも、マクロファージや平滑筋細胞で産生されることが近年わかった。

### トロンボスポンジン 〔152頁〕

血小板の $\alpha$ 顆粒中に大量に含まれる蛋白質で、トロンビンの刺激により放出される。血小板凝集、血栓強化をサポートする。

### 血小板第四因子 〔152頁〕

巨核球で産生され $\alpha$ 顆粒内に含まれている、ヘパリン中和作用を有する蛋白質である。活性化血小板により放出されるため、血中の値は血小板活性化の指標となる。

### $\beta$ トロンボグロブリン ( $\beta$ TG) 〔152頁〕

血小板第4因子の分解産物であり、半減期が長く、血小板活性化の指標として有用である。

### 開放小管系 〔152頁〕

細胞膜が内部へ陥入したもので、血小板が活性化された際の $Ca^{2+}$ 流入と顆粒内容放出の経路となる。

### ADP 〔152頁〕

活性化血小板より放出され、自己および他の血小板を活性化し凝集を促す。

### セロトニン 〔152頁〕

血管収縮作用、発痛増強作用をもつ生理的アミンの一種。血中では血小板に取りこまれており、血小板凝集により放出される。

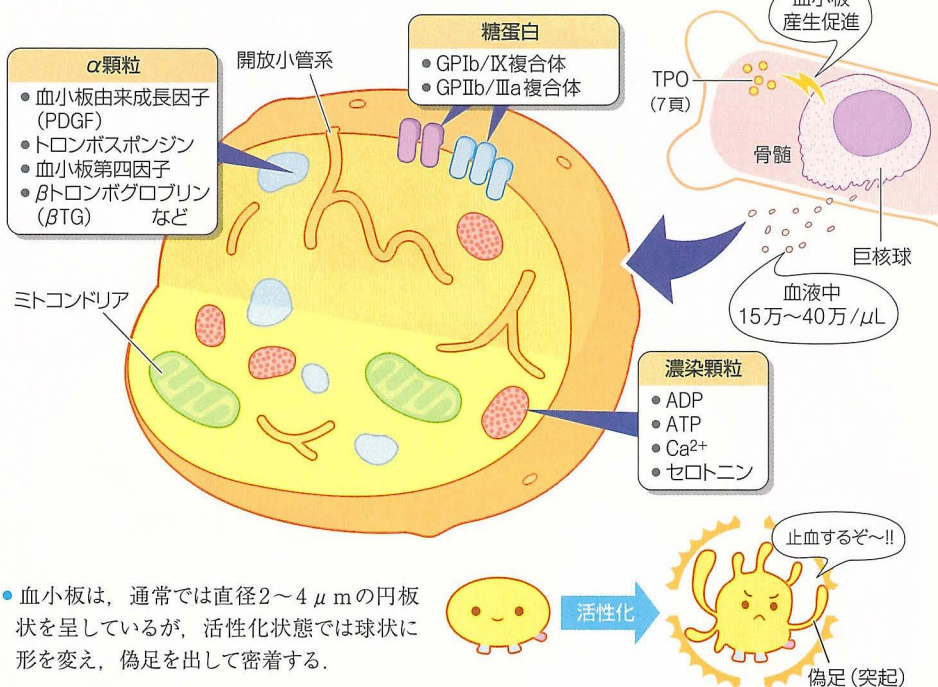
### アズール顆粒 〔152頁〕

アズール色素で紫色に染まる顆粒で、ミエロペルオキシダーゼやリゾチームを含む。

## 特有の顆粒をもつ

## 血小板の構造

- 血小板は骨髄中の巨核球の細胞質から産生され、通常約10日間血液中を循環した後、主に脾臓で処理される。
- 血小板は核をもたないが、 $\alpha$ 顆粒と濃染顆粒という血小板特有の細胞内顆粒を有している。
- 血小板の産生は、トロンボポエチン (TPO) により促進される。



- 血小板は、通常では直径 $2\sim4\mu m$ の円板状を呈しているが、活性化状態では球状に形を変え、偽足を出して密着する。

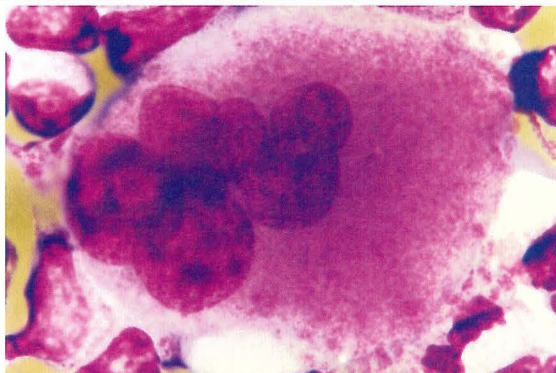
## 正常骨髄像における

## 巨核球と血小板

- 巨核球はその大きさが骨髄細胞中最大であり、成熟するにつれ巨大化する。
- 成熟巨核球では、分葉した核と豊富なアズール顆粒がみられる。
- 血小板は、巨核球の細胞質から産生されるため、巨核球に付着してみられることがある。



骨髄血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



医療情報科学研究所 編, 山田 英雄: 血小板系 巨核球 (成熟): イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-8, 2007


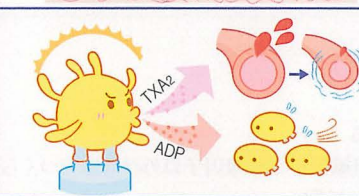
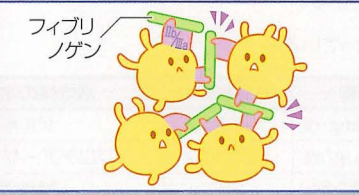
- 分離した血小板が付着している巨核球を認める。



## 血小板が主役

### 一次止血の流れ

- 一次止血は、血小板の粘着・放出・凝集という3つの機能が中心となって進む。
- 一次止血機能は出血時間によって評価される (182頁)。

	機 序	関連する先天性疾病
粘 着	 <p>● 血小板はフォン・ウィレブラント因子(vWF) (164頁) を介して血管壁のコラーゲンと結合する。血小板の膜上糖蛋白であるGPIIb/IIIa複合体がvWFに結合する。</p>	<p>● Bernard-Soulier 症候群 (171頁)</p> <p>● von Willebrand 病 (168頁) など</p>
放 出	 <p>● 粘着により活性化した血小板は、ADPやTXA<sub>2</sub>などの顆粒内の物質を細胞外へ放出する。</p> <p>● ADPはさらに血小板を活性化する。</p> <p>● TXA<sub>2</sub>は血小板凝集作用と血管収縮作用をもち、止血へと働きかける。</p>	<p>● storage pool 病 (171頁) など</p>
凝 集	 <p>● 血小板の膜上糖蛋白であるGPIIb/IIIa複合体がフィブリノゲンと結合し、それを介して血小板同士が互いに凝集し血栓を形成する。これを一次血栓とよぶ。</p>	<p>● 血小板無力症 (Glanzmann 病) (171頁) など</p>

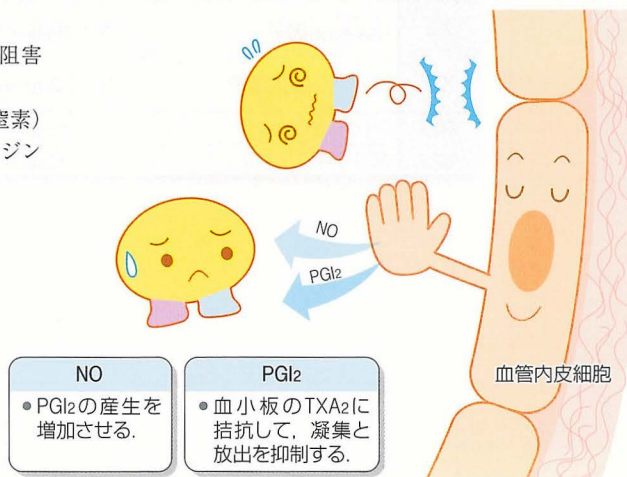
血小板の膜上糖蛋白には、粘着に関わるGPIIb/IIIa複合体と、凝集に関わるGPIIb/IIIa複体の2種類があるんだよ。



## 血管内皮細胞による

### 血小板機能の阻害

- 通常では血小板機能はいくつかの要因により阻害されている。
- 血管内皮細胞が常に産生しているNO(一酸化窒素)やPGI<sub>2</sub>(プロスタサイクリン/プロスタグランジン I<sub>2</sub>)は血小板の放出と凝集を抑制する。



- この他、血管内皮細胞の表面にあるADPaseが血小板から放出されるADPを分解して血小板凝集を抑制している。

● トロンボポエチン(TPO): thrombopoietin ● 糖蛋白(GP): glycoprotein ● 血小板由来成長因子(PDGF): platelet-derived growth factor ●  $\beta$  トロンボグロブリン( $\beta$  TG):  $\beta$  thromboglobulin ● フォンビルブランド因子(vWF): von Willebrand factor ● トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>): thromboxane A<sub>2</sub> ● 一酸化窒素(NO): nitric oxide ● プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>): prostaglandin I<sub>2</sub> ● アデノシンジホスファターゼ(ADPase): adenosine diphosphatase



## 凝固因子による二次止血

血小板による一次止血に引き続いて、凝固因子により止血栓の強固化(二次止血)が行われる。

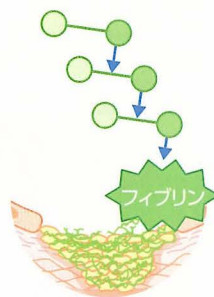
### Words & terms

**プロテアーゼ**〔154頁〕  
蛋白分解酵素のこと。凝固系では分解されて活性化したプロテアーゼが次のプロテアーゼ前駆物質を分解・活性化させることで反応が進む。

**プロテインS**〔156頁〕  
活性化プロテインCの補酵素として機能する。肝臓でビタミンK依存性に産生される。

### フィブリンによる二次血栓の形成 二次止血

- 二次止血とは血小板からなる一次血栓の周りを強固なフィブリンで覆い、止血栓として完成させる反応である。これによって二次血栓ができる。
- 二次止血は凝固系の働きによるため血液凝固ともよばれる。



### 二次止血の主役 凝固因子

- 凝固因子とは、二次止血に関与する物質である。
- カルシウム以外の凝固因子は糖蛋白であり、組織因子と第Ⅷ因子以外は肝臓でつくられる。
- 一般に、第Ⅰ～Ⅳ因子は慣用名でよばれることが多い。

#### 凝固因子の種類と性質

- 第Ⅵ因子は欠番となっている。

因子番号	慣用名	血漿含有	活性体*	活性体の主な機能
I	フィブリノゲン	200～400mg/dL	フィブリン	ゲル形成
II	プロトロンビン	100～150μg/mL	トロンビン	プロテアーゼ(基質:Ⅰ)
III	組織因子	脳, 肺, 胎盤に多い	—	補助因子
IV	(カルシウム)	—	—	補助因子
V	不安定因子(ACグロブリン)	50～100μg/mL	Va	補助因子(酵素:Ⅹa)
VI				
VII	安定因子(プロコンバーチン)	400ng/mL	VIIa	プロテアーゼ(基質:Ⅸ, Ⅹ)
VIII	抗血友病因子(AHF)	100～200ng/mL	VIIIa	補助因子(酵素:Ⅸa)
IX	クリスマス Christmas 因子	3～5μg/mL	IXa	プロテアーゼ(基質:Ⅹ)
X	スチュアート・プロクワ Stuart-Prower 因子	5～10μg/mL	Xa	プロテアーゼ(基質:Ⅱ)
XI	PTA	6μg/mL	XIa	プロテアーゼ(基質:Ⅸ)
XII	ハーゲマン Hageman 因子	20～30μg/mL	XIIa	プロテアーゼ (基質:Ⅺ, プレカリクレイン)
XIII	フィブリン安定因子	10～20μg/mL	XIIIa	トランスグルタミナーゼ (基質:ⅩII, フィブリン・α <sub>2</sub> -PI)
なし	プレカリクレイン	50μg/mL	カリクレイン	プロテアーゼ
なし	高分子キニノゲン	70μg/mL	ブラジキニン	補助因子

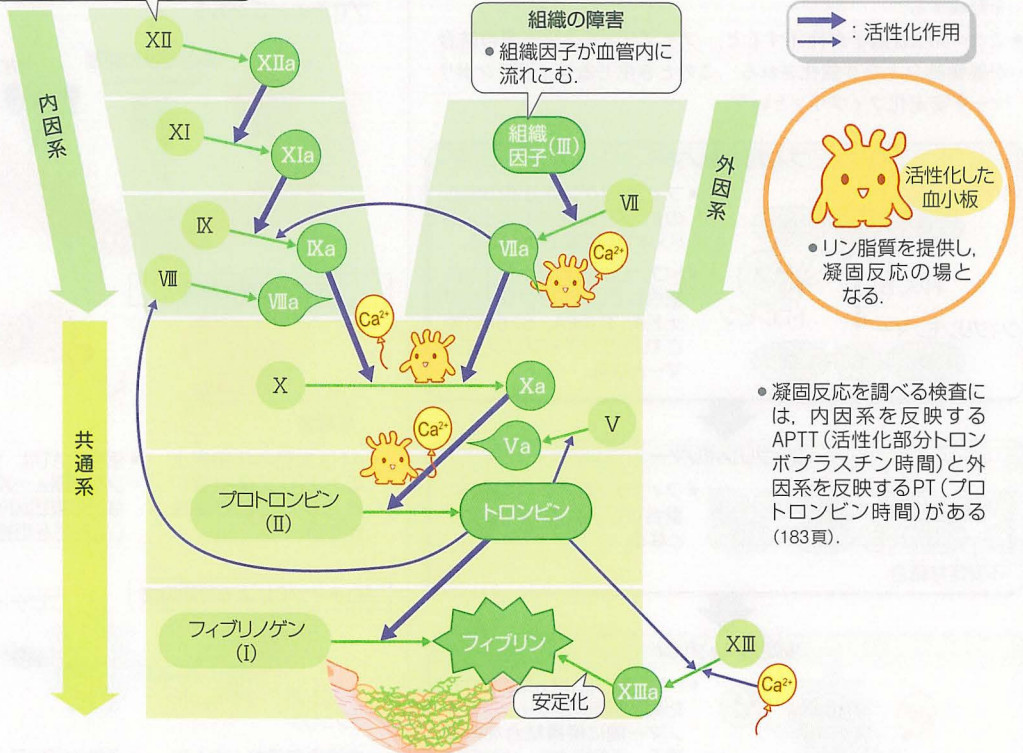
\* 活性化された凝固因子には activated (活性化された) の "a" をローマ数字の後につけて表す。



## 内因系経路と外因系経路に分けられる 血液凝固反応の実際

内皮細胞以外との接触\*

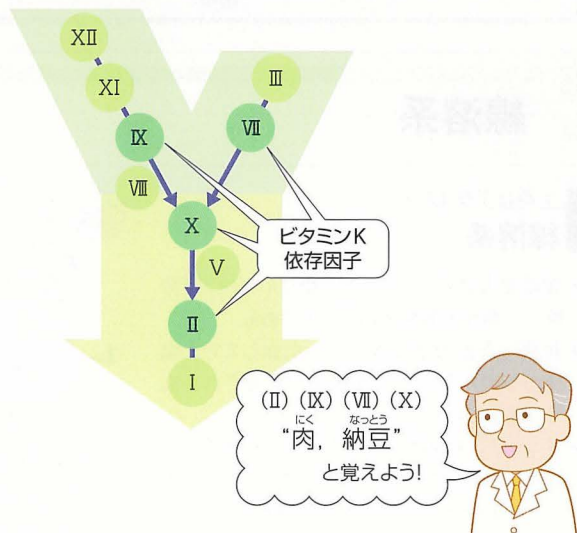
- 陰性電荷と接触することにより活性化する。



\* 血液が陰性電荷をもつある種の異物面と接触することにより、第XII因子が活性化される反応を接触相という。

## 第II, VII, IX, X因子 ビタミンK依存因子

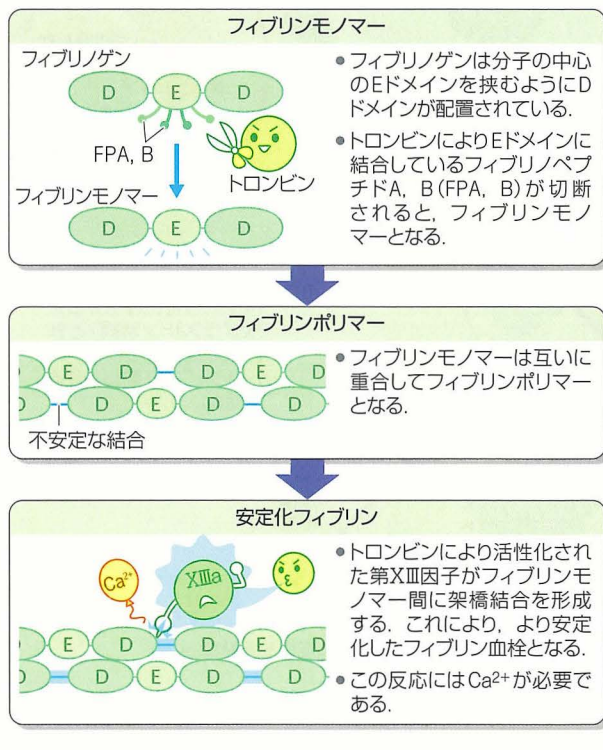
- 肝臓で、第II, VII, IX, X因子を産生する際にはビタミンKが必要であり、ビタミンKが欠乏するとこれらの因子の産生が低下して凝固時間が延長する。
- ビタミンK拮抗薬であるワルファリン(186頁)を内服すると、これらの凝固因子の産生が低下し、凝固時間が延長する。
- 新生児やセフェム系抗菌薬投与中、胆道閉塞などではビタミンK欠乏症が起りやすく、出血傾向をきたすことがあるので注意が必要である。
- ビタミンK欠乏時にはPIVKAという凝固因子の前駆体が蓄積する。特にプロトロンビン(第II因子)前駆体であるPIVKA-IIは肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられている(vol.1:15頁)。





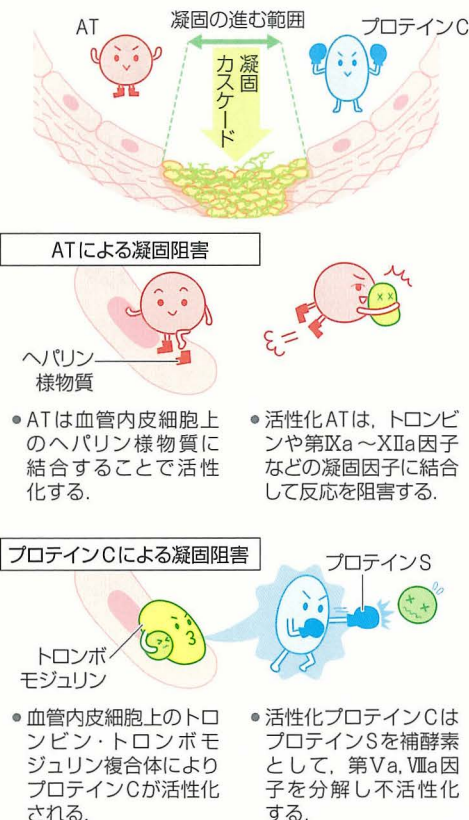
## 血栓をより強固なものにする フィブリンの安定化

- 凝固カスケードの最終産物として、フィブリノゲンからフィブリンがつくられる。
- フィブリノゲン分解酵素であるトロンピンにより生成されたフィブリンモノマーは、規則正しく重合してフィブリンポリマーを形成する。
- ここへ第XIII因子が作用すると、フィブリンモノマー間の結合が架橋結合となり強化される。このとき生じるフィブリンポリマーを安定化フィブリンという。



## 凝固反応は損傷部位のみで起こる 凝固阻害因子

- 凝固カスケードは、多くの凝固阻害因子により制御されている。この働きにより凝固は損傷部位のみで局所的に生じる。
- 凝固阻害因子には、アンチトロンピン (AT) やプロテインCがある。



## 線溶系

### 主役はプラスミン 線溶系

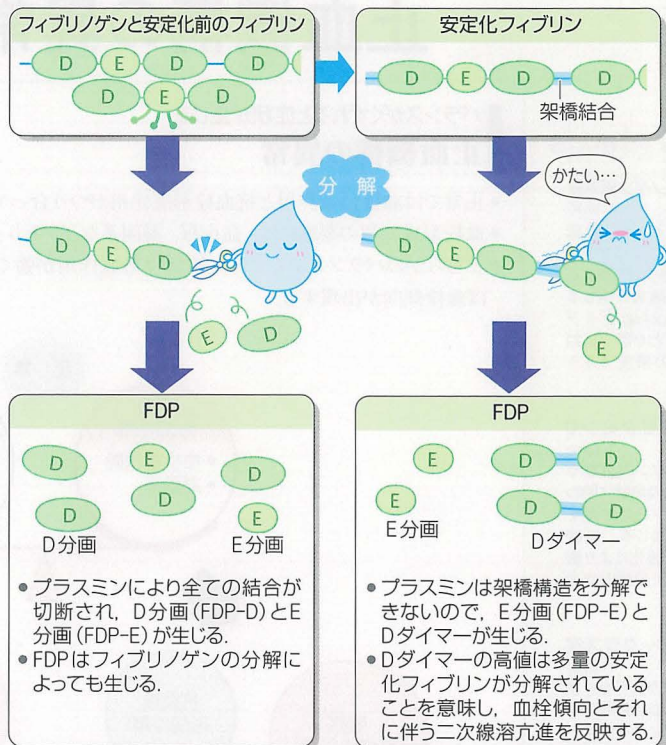
- 線溶系とはフィブリノゲンやフィブリンを分解し、血栓を溶解するしくみである。
- 損傷した血管が修復され、止血していた血栓が不要になると、線溶系が促進されて血栓は除去される。
- フィブリンを分解し血栓を除去する線溶系を特に二次線溶とよび、フィブリノゲンを分解する一次線溶と区別されることがある。



## DICの指標になる

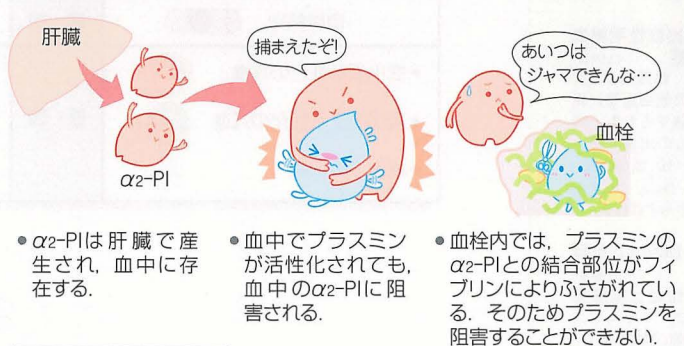
## 線溶系による分解産物

- フィブリノゲンやフィブリンがプラスミンにより分解されてできた産物の総称をFDPという。
- FDPには、Dダイマー、D分画、E分画がある。
- フィブリノゲンと安定化前のフィブリンから生じるFDPにはD分画、E分画が含まれ、架橋構造をもつ安定化フィブリンから生じるFDPにはDダイマー、E分画が含まれる。
- FDPやDダイマーはDICなどの血栓症の病態を把握するための指標となる(179頁)。

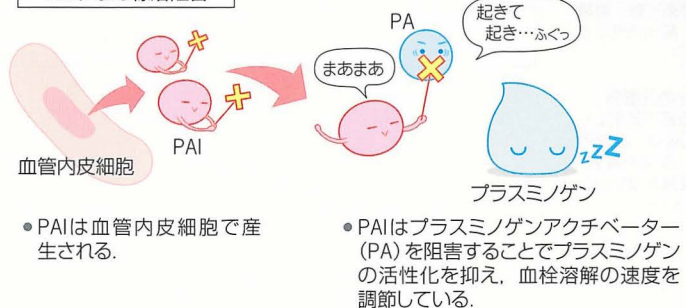
 $\alpha_2$ -PIとPAIが働く

## 線溶系の制御

- 線溶系が過剰に亢進すると、血管壁が修復する前に血栓を溶かしてしまい出血傾向をきたす。これを防ぐために $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ -PI)やプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI)などの線溶阻害因子が働いて線溶系を制御している。

 $\alpha_2$ -PIによる線溶阻害

## PAIによる線溶阻害





## 止血機構の異常総論

監修  
和田 英夫

## Words &amp; terms

ブラスミノゲン異常症  
[159頁]

ブラスミノゲン遺伝子の変異によりブラスミノゲンまたはブラスミンに機能障害が生じる病態。Tochigiタイプの変異がわが国では約2～5%の頻度で見られる。

壊血病(ビタミンC欠乏症)  
[159頁]

コラーゲンの生成や骨芽細胞の増殖に関わるビタミンCが欠乏するために生じる。毛細血管の脆弱化により歯肉や皮下、関節内出血を生じる。

エコノミークラス症候群  
[159頁]

長時間の飛行など狭い空間での活動制限に機内乾燥による脱水が加わって、静脈還流障害が生じる。これにより深部静脈血栓が形成され肺塞栓が引き起こされた病態。

遺伝性出血性毛細血管拡張症  
[159頁]

皮膚、粘膜および内臓器官の毛細血管が異常に拡張するため、同部位からの出血を繰り返す遺伝性疾患。Rendu-Osler-Weber症候群ともよばれる。

Ehlers-Danlos症候群  
[159頁]

遺伝性結合組織疾患の1つ。コラーゲン生成過程に問題があり、皮膚の過伸展と脆弱性、関節過可動、動脈瘤形成、易出血性などを呈する。

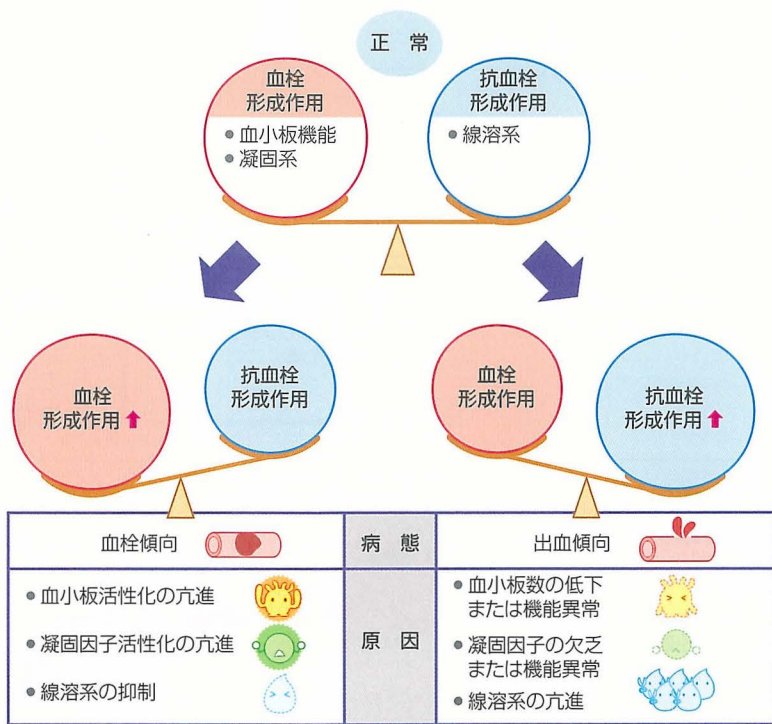
## Virchowの三要素

血栓形成の要素としてVirchowは、血流のうっ滞、血管の障害、血液の異常を挙げている (vol.2: 251頁)。

バランスがくずれると症状が生じる

## 止血機構の異常

- 正常では血栓形成作用と抗血栓形成作用がつり合っているため、出血傾向や血栓傾向は生じない。
- 血栓形成作用の要素には、血小板、凝固系などがあり、抗血栓形成作用の要素には線溶系などがある。
- どちらかのバランスがくずれ、抗血栓形成作用が強く出れば出血傾向が、血栓形成作用が強く出れば血栓傾向が出現する。



他に、血管の異常や血流の異常でも、出血傾向・血栓傾向が生じます。

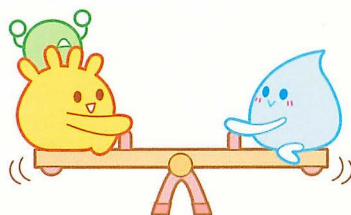


## 原因と病態による分類

### 止血機構の異常による疾患

- DIC, TTP, HUSなどは、出血傾向と血栓傾向を同時に生じる。

	血栓傾向 	出血傾向 
<b>血小板の異常</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (164頁)</li> <li>● 溶血性尿毒症症候群 (HUS) (167頁)</li> <li>● 本態性血小板血症 (116頁)</li> <li>● 真性赤血球増加症 (110頁)</li> <li>● ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) (186頁) など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</li> <li>● 溶血性尿毒症症候群 (HUS)</li> <li>● 本態性血小板血症</li> <li>● von Willebrand 病 (167頁)</li> <li>● Bernard-Soulier 症候群 (171頁)</li> <li>● 血小板無力症 (Glanzmann 病) (171頁)</li> <li>● 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) (次頁)</li> <li>● 続発性血小板減少性紫斑病 (急性白血病 (68頁), 再生不良性貧血 (32頁)) など</li> </ul>
<b>凝固系の異常</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DIC (播種性血管内凝固) (176頁)</li> <li>● AT 異常症</li> <li>● プロテインC異常症</li> <li>● プロテインS異常症</li> <li>● 抗リン脂質抗体症候群 (180頁) など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DIC (播種性血管内凝固)</li> <li>● 血友病 (172頁)</li> <li>● von Willebrand 病</li> <li>● ビタミンK 欠乏症 (155頁)</li> <li>● 無フィブリノゲン血症 (182頁) など</li> </ul>
<b>線溶系の異常</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DIC (播種性血管内凝固)</li> <li>● プラスミノゲン異常症</li> <li>● PA 欠乏症 など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DIC (播種性血管内凝固)</li> <li>● α<sub>2</sub>-PI 異常症</li> <li>● PAI 異常症</li> <li>● t-PA 投与 (187頁) など</li> </ul>
<b>血管の異常</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</li> <li>● 溶血性尿毒症症候群 (HUS)</li> <li>● 大動脈炎症候群 (vol.2 : 238頁)</li> <li>● 閉塞性動脈硬化症 (ASO) (vol.2 : 246頁)</li> <li>● 閉塞性血栓性血管炎 (TAO) (vol.2 : 248頁)</li> <li>● 血管腫 など</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</li> <li>● 溶血性尿毒症症候群 (HUS)</li> <li>● アレルギー性紫斑病 (174頁)</li> <li>● 遺伝性出血性毛細血管拡張症</li> <li>● Ehlers-Danlos 症候群</li> <li>● 壊血病 (ビタミンC 欠乏症)</li> <li>● 血管腫 など</li> </ul>
<b>血流の異常</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 心房細動 (vol.2 : 86頁)</li> <li>● エコノミークラス症候群 (ロングフライト症候群)</li> <li>● 肺血栓塞栓症 (vol.4 : 208頁)</li> <li>● 手術後 など</li> </ul>	



● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : thrombotic thrombocytopenic purpura ● 溶血性尿毒症症候群 (HUS) hemolytic uramic syndrome ● 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) idiopathic thrombocytopenic purpura ● ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) : heparin-induced thrombocytopenia ● 播種性血管内凝固 (DIC) : disseminated intravascular coagulation ● 閉塞性動脈硬化症 (ASO) : arteriosclerosis obliterans ● 閉塞性血栓性血管炎 (TAO) : thromboangitis obliterans





D69.3

# 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

監修  
和田 英夫

## intro.

免疫学的機序による血小板の破壊亢進の結果、血小板減少と出血傾向をきたす疾患である。  
Ⅱ型アレルギーが関与している。

発症から6カ月以内に自然治癒する急性型とそれ以後遷延する慢性型に分けられる。急性型は小児に多く、慢性型は成人女性に多い

## Words & terms

**γ-グロブリン** (162頁)  
血清グロブリンを電気泳動で分画すると、α, β, γの3分画に分かれ、γ-グロブリンは主に免疫グロブリンから構成される。

**H.pylori** (163頁)  
ヘリコバクター・ピロリ。グラム陰性らせん状桿菌であり、胃粘膜中に生息しNH<sub>3</sub>を産生し胃酸を中和する。胃炎、胃・十二指腸潰瘍に深くかかわっている。

**プロトンポンプ阻害薬 (PPI)** (163頁)  
胃酸分泌阻害薬の1つ。胃壁細胞内のH<sup>+</sup>ポンプを阻害し、持続的に酸分泌を抑制する。胃・十二指腸潰瘍、逆流性食道炎などの治療に用いられる。

**アモキシシリン** (163頁)  
ペニシリン系抗菌薬。構造的にはアンピシリンときわめて類似しているが、アンピシリンより消化管からの吸収が良好。略号はAMPC。抗菌スペクトルおよび抗菌力は、アンピシリンとほぼ同等。

**クラリスロマイシン** (163頁)  
マクロライド系抗菌薬。略号CAM。抗菌力、抗菌スペクトルはエリスロマイシンと同等であるが、エリスロマイシンに比べ胃酸に対する安定性が高く、特に肺移行性が優れている。

## MINIMUM ESSENCE

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

- ① 幼児のウイルス感染後、比較的急激に出血傾向（点状出血斑、鼻出血、歯肉出血など）がみられたり、または**成人女性（20歳代と40歳代にピーク）**に徐々に出血傾向がみられ、  
 } 〈急性型-先行感染あり〉  
 } 〈慢性型-先行感染なし〉
- ② 血液検査にて**血小板数↓**、  
 } 〈血小板数著減〉  
 } 〈血小板以外は正常〉  
 凝固系（APTT, PTなど）正常、赤血球・白血球正常
- ③ **血小板関連免疫グロブリンG (PAIgG) ↑**,  
 } 〈自己抗体〉
- ④ 骨髄所見にて**巨核球↑ or →**が認められるとき、  
 } 〈血小板↓を補うため〉  
 ➔ **特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)** を考える。  
 ● 診断は他の血小板減少をきたす疾患の除外診断により行う。

## 治療

1. 血小板減少が著明、または出血症状がある場合は治療を行う。
  - a. **副腎皮質ステロイド**の投与が第一選択である。
  - b. 副腎皮質ステロイドで効果不十分の場合には脾摘をする。
  - c. 脾摘でも効果不十分の場合には免疫抑制剤を使う。
2. 手術や分娩前などには**γ-グロブリン大量療法 (IVIG)**を、緊急時には血小板輸血を行う。



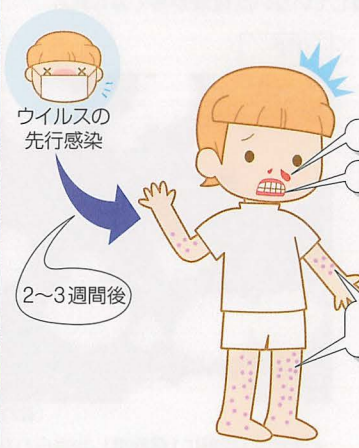
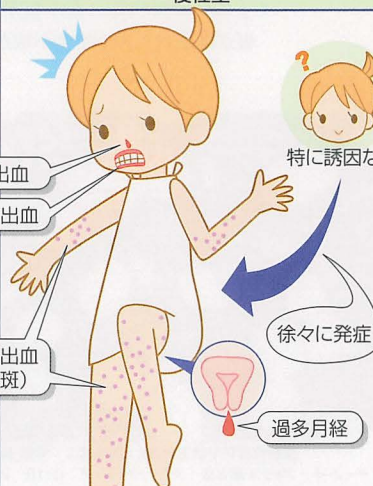
- ITPは自己免疫疾患であるため、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (autoimmune thrombocytopenic purpura) ともいわれる。
- 出血傾向に伴い二次性貧血をきたすことがある。
- 鑑別疾患で難しいのは、薬剤による血小板減少や、血小板減少で始まるSLEなどである。血小板数5万/μL以下で、無症状の場合には偽性血小板減少症を疑う (163頁)。
- 治療で一般的に血小板輸血は行わないが、致死的となる出血に対しては応急処置として血小板輸血を併用することもある。
- ITPと自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) (40頁)を合併したものをEvans症候群という。
- 乳幼児では脾摘による免疫機能低下により重症感染症 (特に肺炎球菌) を起こすことがあるので、脾摘前の肺炎球菌ワクチン接種や脾摘後の抗菌薬投与を検討する。
- 本症はSLEや悪性リンパ腫などに伴って起こる場合があり、それらは二次性ITPといわれる。
- 発症年齢として非典型的な高齢者などにITPが疑われる場合には、背景にMDSや悪性リンパ腫が存在しないかどうか、骨髄穿刺などを行い、精査する必要がある。
- ITP罹患中の妊娠では、胎盤を介して抗血小板抗体が胎児へ移行し、約14%の確率で新生児血小板減少症を発症する。

● 点状出血 : petechial hemorrhage ● 鼻出血 : nasal bleeding ● 歯肉出血 : gingival bleeding ● 脾摘 : splenectomy ● 免疫抑制剤 : immunosuppressive drug ● 血小板輸血 : platelet transfusion ● 自己免疫疾患 : autoimmune disease ● 二次性貧血 : secondary anemia ● 自然治癒 : spontaneous cure ● 出血時間 : bleeding time



## 急性型と慢性型の違いをおさえる 症状

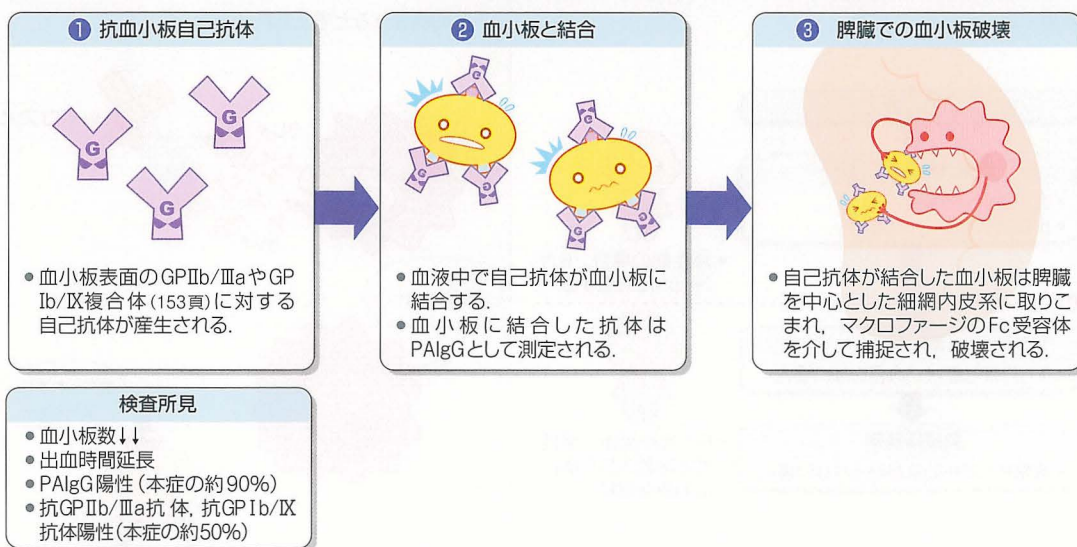
- 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は6カ月以内に自然治癒する急性型と、6カ月以上続く慢性型に分類される。

	急性型	慢性型
症 状	 <p>ウイルスの 先行感染</p> <p>2〜3週間後</p> <p>鼻出血</p> <p>歯肉出血</p> <p>点状出血 (紫斑)</p>	 <p>特に誘因なし</p> <p>徐々に発症</p> <p>過多月経</p>
好 発	10歳以下の小児に多い(性差なし)	成人女性に多く、20歳代と40歳代にピーク (男女比=1:3)
先行感染	多い	ない*
発症様式	●ウイルス感染後、2〜3週間で突然かつ急激に発症する。	●明らかな誘因はなく徐々に発症する。
経 過	●多くは6カ月以内に自然治癒する。	●寛解と増悪を繰り返す。

\*慢性型ITPと*H.pylori*の関連が示唆されている(163頁)。

## 血小板に対する自己抗体が産生される 病態生理

- 何らかの原因により血小板膜上の糖蛋白に対する自己抗体が産生される。
- 抗体と結合した血小板は、主に脾臓で処理され循環血液中より消失するため血小板寿命は短くなり、血小板減少をきたす。
- 脾臓での血小板破壊は亢進するが、脾腫となることはまれである。



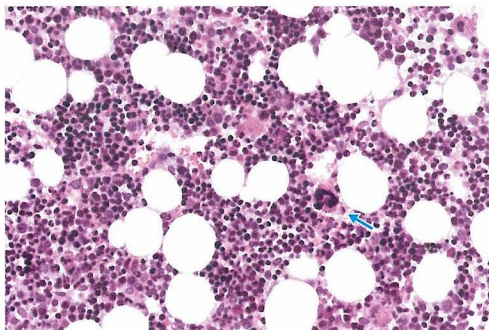
●活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT): activated partial thromboplastin time ●プロトロンビン時間(PT): prothrombin time  
●血小板関連免疫グロブリンG(PAIGG): platelet associated IgG ●免疫グロブリン静脈注射(IVIg): intravenous immunoglobulin  
●全身性エリテマトーデス(SLE): systemic lupus erythematosus ●自己免疫性溶血性貧血(AIHA): autoimmune hemolytic anemia  
●糖蛋白(GP): glycoprotein



## ITPの診断 骨髄所見

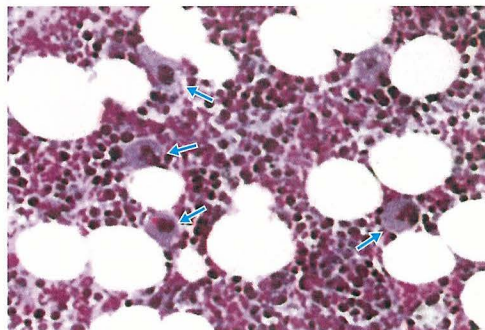
- 血小板減少を呈する他の疾患を否定するために、骨髄所見は重要な手がかりとなる。
- 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の骨髄所見では、減少した血小板を補うために増加した巨核球がみられる。しかし、症状の程度などにより巨核球数が正常範囲にとどまることもある。
- 正常では巨核球に血小板が付着している様子が確認されるが、ITPでは自己抗体により血小板が破壊されるので血小板が付着していない巨核球が多くみられる。

正 常



医療情報科学研究所 編, 西村純二: 骨髄 組織: イヤーノート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-10, 2007

ITP



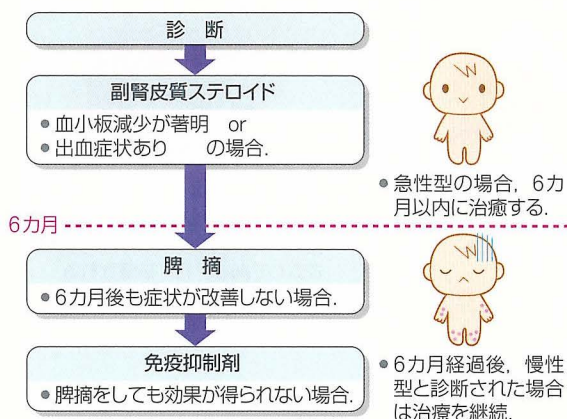
第73回医師国家試験 C11

- 通常は1視野に1個程度しか見られない巨核球が複数認められる。

## 6カ月はステロイドで様子をみる

### 治療

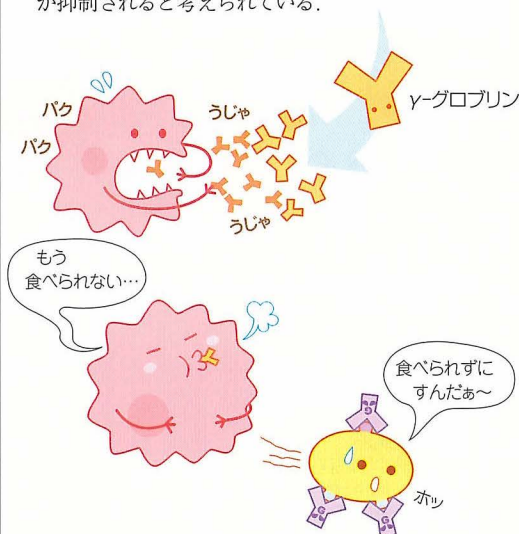
- ITPでは血小板減少が著明な場合、または出血症状があるときに治療を行う。第一選択薬は副腎皮質ステロイドであり、効果不十分の場合には脾摘を、脾摘を行っても効果が不十分であれば免疫抑制剤を使用する。
- 実際には、発症から6カ月間は慢性型なのか急性型なのかを診断することができないので副腎皮質ステロイドを用い、6カ月以上症状が続き、慢性型と診断した後に初めて、脾摘を考慮する。



## 緊急時や手術・分娩時に行う

### γ-グロブリン大量療法 (IVIG)

- γ-グロブリン大量療法は手術・分娩時の一時的な止血管理を目的として用いられる。その効果は一過性である。
- また重篤な出血 (脳出血など) がある場合には血小板輸血などと併用して行われる。
- 詳しい作用機序は不明であるが、マクロファージが大量のγ-グロブリンを貪食するため、血小板破壊が抑制されると考えられている。

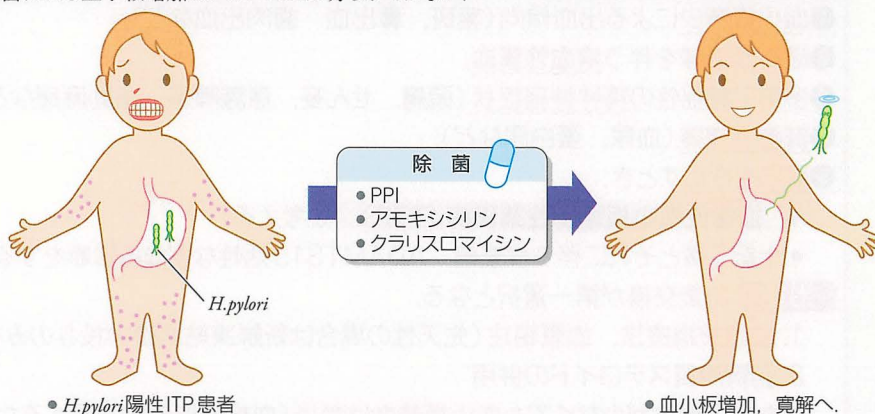


● 血小板減少: thrombocytopenia ● 巨核球: megakaryocyte ● 自己抗体: autoantibody ● 脳出血: cerebral hemorrhage  
 ● 胃・十二指腸潰瘍: gastroduodenal ulcer ● 抗菌薬: antibacterial ● アモキシシリン: amoxicillin ● クラリスロマイシン: clarithromycin  
 ● 偽性血小板減少症: pseudothrombocytopenia ● 血小板凝集: platelet aggregation ● 抗凝固薬: anticoagulant  
 ● 出血傾向: bleeding tendency ● ヘパリン: heparin ● クエン酸: citric acid

今後、治療の第一選択になる可能性がある

## ITPにおける *H.pylori* 除菌療法

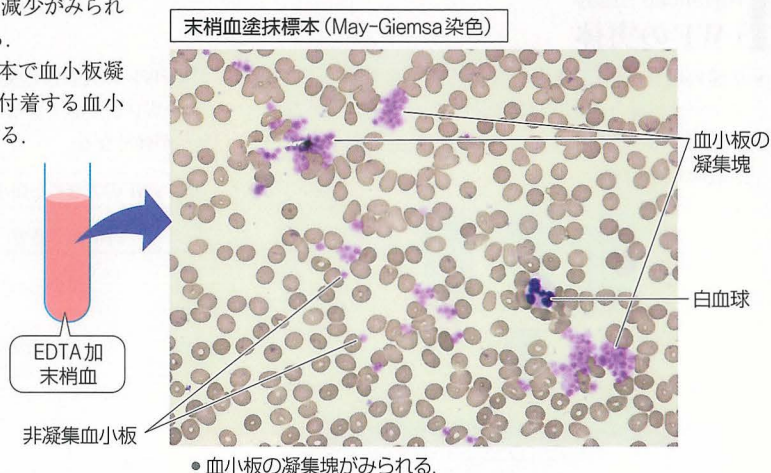
- ITPの標準治療は副腎皮質ステロイドや脾摘であるが、最近 *H.pylori* 陽性症例に対する除菌療法の有効性が示されている。
- 除菌療法は、副腎皮質ステロイド療法に比べ有効率も高く、副作用もはるかに少ない。
- 現在、新しいITP治療ガイドラインの作成中であり、ITPの治療は *H.pylori* 陽性患者にはその除菌療法が第一選択になる可能性が高い。 *H.pylori* 陰性の患者に対しては従来通りの治療が行われる。
- *H.pylori* の除菌には胃・十二指腸潰瘍時と同様に、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と2種類の抗菌薬 (アモキシシリン・クラリスロマイシン) を用いる。
- *H.pylori* 除菌による血小板増加のメカニズムは明らかではない。



## Supplement

### 偽性血小板減少症

- 血小板凝集のために、血小板数が実際より少なく測定される現象である。
- 血球算定には抗凝固薬としてEDTAが用いられるが、EDTA存在下では免疫グロブリンが血小板同士を結合させるため血小板凝集が生じる。
- 特に出血傾向のない患者で血小板減少がみられた場合には、本症を疑う必要がある。
- 疑わしい場合には、末梢血塗抹標本で血小板凝集塊および白血球周囲に血小板が付着する血小板衛星現象がみられないかを確認する。



- 血小板数の正確な測定には抗凝固薬なしで採血直後に測定する方法やヘパリン、クエン酸添加血で測定する方法がある。
- 本症では、生体内における血小板数は正常であるため治療の必要はない。





M31.1

# 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

監修  
和田 英夫

## intro.

フォン・ウィレブランド因子切断酵素 (ADAMTS13) の活性低下により超高分子vWFが出現し、これが血小板血栓を多発させる。血小板減少、赤血球の破壊による溶血性貧血、精神神経症状、微小血栓が血流を阻害することによる腎機能障害、発熱の5徴がみられる。20～40歳代に多く、女性にやや多い。

## Words & terms

**新鮮凍結血漿** [164頁]  
採血後6時間以内の血漿を急速凍結し、-20℃以下で保存した血漿製剤。

**血小板血栓** [165頁]  
血小板を多く含む血栓。赤血球が少なく白く見えるため白色血栓ともいう。

**せん妄** [165頁]  
軽度ないし中等度の意識混濁が基底にあり、認知の障害、精神運動活動の変化を主徴とする急性の精神症候群。

**悪性高血圧** [166頁]  
拡張期血圧が130mmHg以上、乳頭浮腫、急速に進行する腎不全、全身状態の急激な悪化などの所見を呈する病態。

## MINIMUM ESSENCE

TTP ; thrombotic thrombocytopenic purpura

- ① **血小板減少**による出血傾向(紫斑、鼻出血、歯肉出血など)。
- ② **破碎赤血球**を伴う**溶血性貧血**。
- ③ 多彩で動揺性の**精神神経症状**(頭痛、せん妄、意識障害、運動麻痺など)。
- ④ **腎機能障害**(血尿、蛋白尿など)。
- ⑤ **発熱**をきたすとき、

&lt;5徴&gt;

→ **血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)** を考える。

● 上記5徴とそれに伴う検査値、ADAMTS13活性などから診断をする。

**治療** **血漿交換**が第一選択となる。

1. **血漿交換療法**、**血漿輸注**(先天性の場合は新鮮凍結血漿の投与のみ有効)

2. 副腎皮質ステロイドの併用

※血小板数が少なくても**血小板輸血は禁忌**(血栓の形成を助長するため)

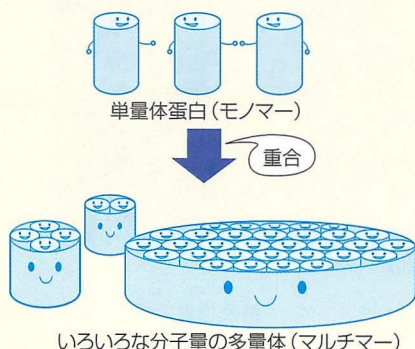


- TTPには先天性のものと後天性のものがある。
- 先天性TTPはADAMTS13が先天的に欠損しているため、それを補う目的で新鮮凍結血漿の投与が行われる。先天性TTPは非常にまれである。
- 後天性TTPは、造血幹細胞移植、妊娠、薬剤、膠原病などが原因となつて後天的にADAMTS13に対する抗体(インヒビター)が生じるため、それを除去するために血漿交換が行われる。
- TTPはHUS、DICと同様に出血傾向と血栓傾向を同時にきたす。

## Advanced Study

### vWFの実体

- 正常の場合、vWFは分子量約25万の単量体蛋白(モノマー)が種々の程度に重合した分子量約80万～2000万の多量体(マルチマー)として血漿中や血管内皮組織に存在する。



- vWFの大きさと血小板機能との間には相関関係があり、vWFが大きくなるほど血小板機能は充進し、血栓傾向が強くなる。

vWFの大きさと血小板機能との関係

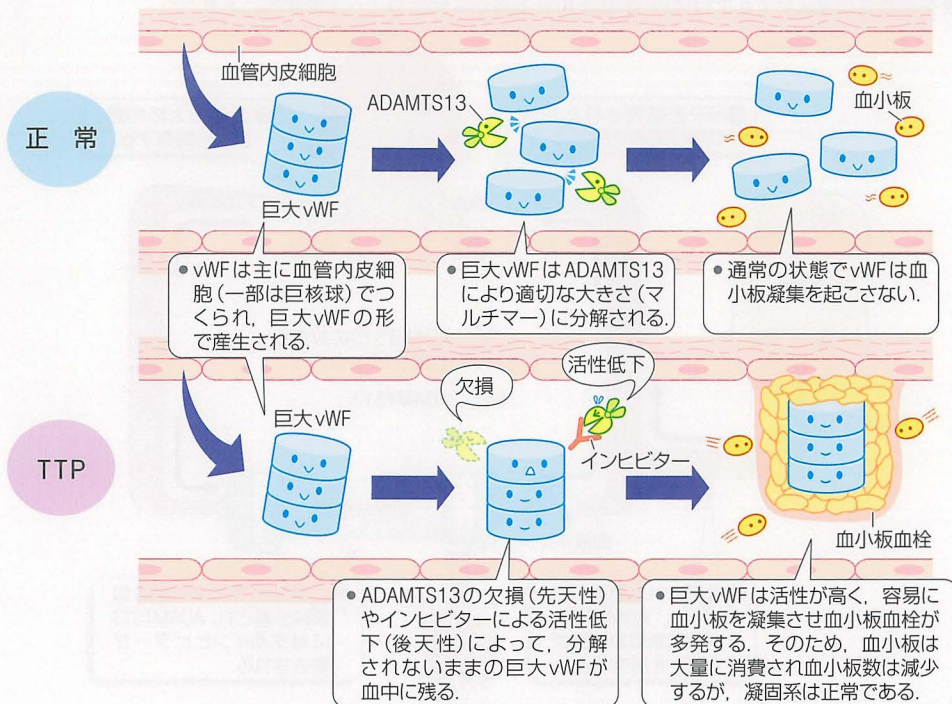
vWFの大きさ	血小板機能	病態
モノマー	低い	出血傾向
適度な大きさのマルチマー	正常	正常
巨大マルチマー	高い	血栓傾向

● 破碎赤血球 : fragmented red cell ● 血小板血栓 : platelet thrombus ● 溶血性貧血 : hemolytic anemia ● 微小血栓 : micro thrombus ● 発熱 : pyrexia ● 鼻出血 : nasal hemorrhage ● 歯肉出血 : gingival hemorrhage ● 紫斑 : purpura ● せん妄 : delirium ● 意識障害 : consciousness disturbance ● 血尿 : hematuria ● 蛋白尿 : proteinuria ● 血漿交換療法 : plasma exchange therapy ● 新鮮凍結血漿 : fresh frozen plasma ● 血栓傾向 : thrombotic tendency



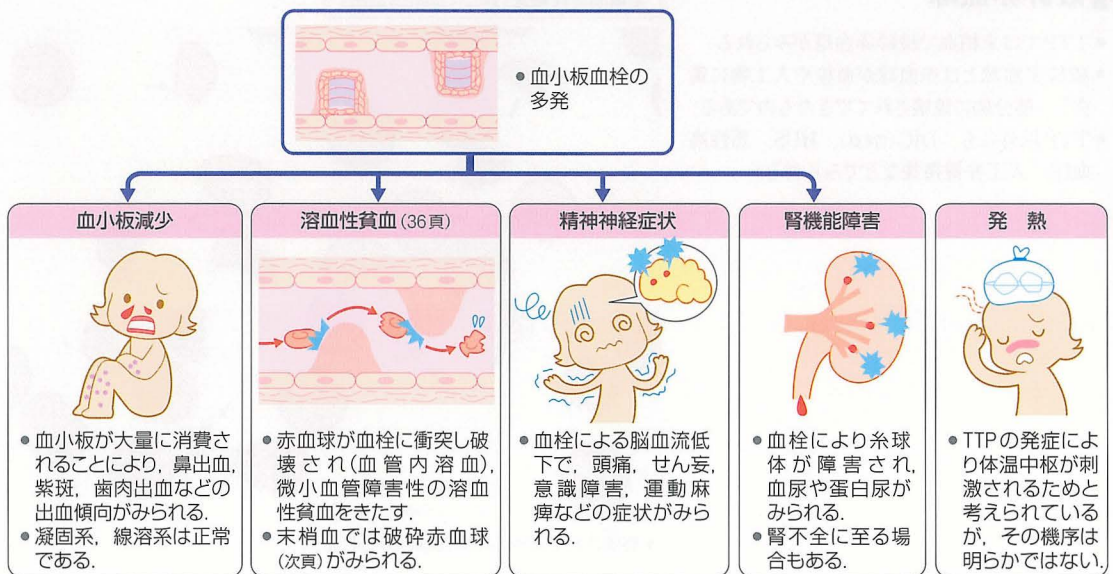
## vWF 切断酵素の活性低下が原因 病態

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) ではvWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性が低下するため、巨大vWF ができる。
- この巨大vWF は活性が高く、血小板凝集を亢進させるので血小板血栓が多発してしまう。
- ただし、TTPにおいてADAMTS13の活性低下がみられるのは、全体の約半数である。



## 特徴的な5つの症状 TTPの5徴

- TTPは血小板減少、溶血性貧血、精神神経症状、腎機能障害、発熱の5徴が特徴的である。
- 発熱以外の4徴は細血管内に血栓が形成されることが原因である。
- 血小板減少、溶血性貧血、精神神経症状の3つは頻度、特異度の面から診断に有用である。

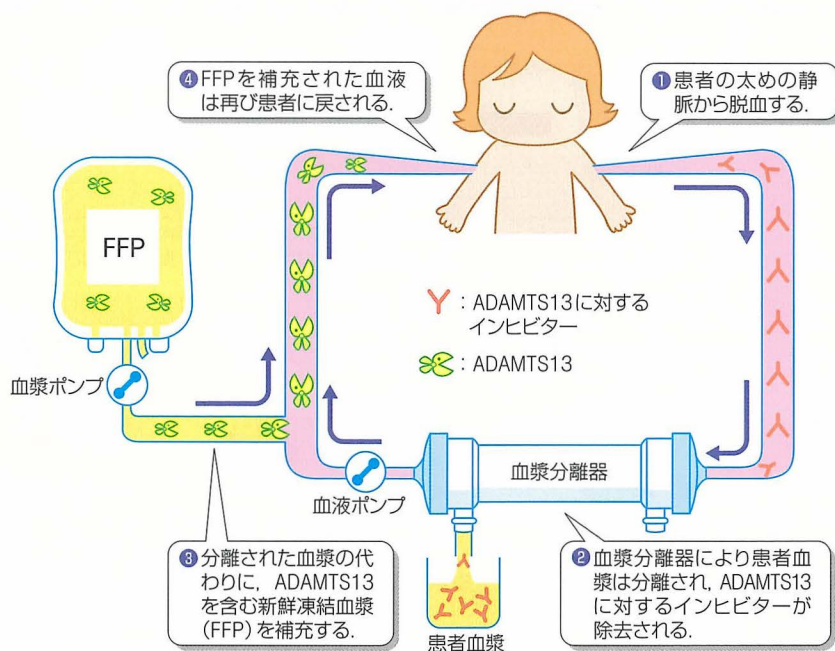




## TTP 治療の第一選択

### 血漿交換療法

- 血漿交換療法は血中に存在する vWF 切断酵素 (ADAMTS13) に対するインヒビターを除去し、ADAMTS13 を補充する血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 治療の第一選択である。
- この血漿交換療法の導入により TTP の生存率は 10% 未満から 80% 以上へと飛躍的に上昇した。



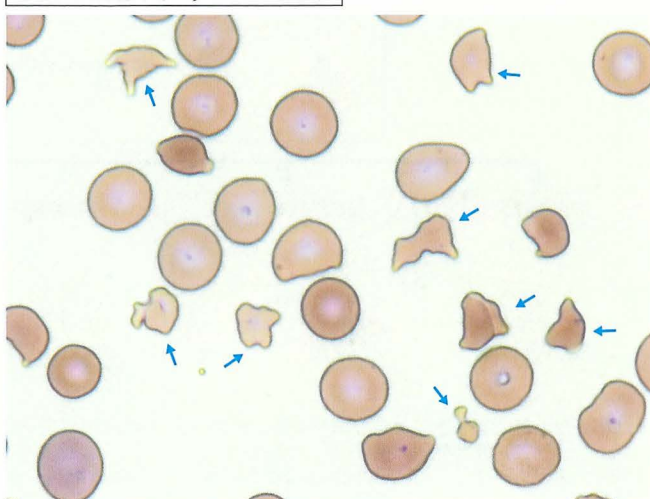
- ADAMTS13 の活性低下がみられる症例ほど、本治療法は有効である。

## 赤血球の機械的な破壊による

### 破碎赤血球

- TTP では末梢血で破碎赤血球がみられる。
- 破碎赤血球とは赤血球が血栓や人工物に衝突し、部分的に破壊されてきたものである。
- TTP 以外にも、DIC (176 頁)、HUS、悪性高血圧、人工弁置換後などでみられる。

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



- 破壊されて変形した赤血球がみられる。

血小板減少を示す

## TTPと鑑別が必要な疾患

- TTP, HUS, DIC, ITPは出血傾向など類似する症状や検査所見が多い。  
鑑別には各疾患の特徴をおさえることが有用である。

	TTP	HUS	DIC (176頁)	ITP (160頁)
好 発	若干女性に多い	乳幼児 (0～5歳)	悪性腫瘍など 基礎疾患のある患者	女性に多い 20歳代と40歳代にピーク
原 因	• vWF 切断酵素の活性 低下	• 腸管出血性大腸菌の vero 毒素	• 組織因子の血管内へ の流入など	• 血小板に対する自己 抗体
症 状 および 検査所見	• 血小板減少 • 溶血性貧血 • 精神神経症状 • 腎機能障害 • 発熱 (5徴)	• 血小板減少 • 溶血性貧血 • 急性腎不全 (3徴)	• 血小板減少 • 臓器症状 (呼吸困難, 乏尿, ショックなど)	• 血小板減少
血小板数	減 少	減 少	減 少	減 少
凝固系・線溶系	正 常	正 常	• APTT, PT 延長 • FDP ↑, Dダイマー ↑ など	正 常
末梢血像・骨髓像	• 末梢血に破碎赤血球 の出現	• 末梢血に破碎赤血球 の出現	• 末梢血に破碎赤血球 の出現 (約10%)	• 骨髓で巨核球の増加
治 療	血漿交換療法	急性腎不全に対する 支持療法	ヘパリン, AT 補充	副腎皮質ステロイド, 脾摘

## Supplement

## 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

- HUSとは、TTPと同様に血小板血栓が多発し、血小板減少と臓器症状をきたす疾患である。
- 原因は主に、血清型 O-157 などの腸管出血性大腸菌 (EHEC) が産生する vero 毒素による血管内皮傷害である。
- 好発年齢が低く、患者のほとんどが乳幼児である。
- EHECに感染後3～5日で水様性の下痢と激しい腹痛、粘血便を呈し (急性胃腸炎)、その3～7日後に1～10%の患者が血小板減少、溶血性貧血、急性腎不全の3徴を呈しHUSと診断される。
- TTPより腎症状が重篤で、治療も急性腎不全に対する支持療法が主体となる。

## 症状の進行



- HUSとTTPは病態に共通点があり、ときに鑑別が難しく、両者をまとめて血栓性微小血管障害 (TMA) という。





D68.0

# von Willebrand 病 (vWD)

監修  
和田 英夫

## intro.

先天性(ほとんど常染色体優性遺伝)の血中<sup>フォン ヴィルブランド</sup> von Willebrand 因子 (vWF) の量的あるいは質的異常により、血小板の血管内皮下組織への粘着が不良となり、主に一次止血障害をきたし出血傾向を生じる疾患である。

## MINIMUM ESSENCE

## vWD ; von Willebrand disease

### ① 幼児期から

〈ほとんど常染色体優性遺伝〉

### ② 紫斑，鼻出血，歯肉出血，消化管出血などがあり

〈出血傾向〉

### ③ 出血時間延長，血小板数正常，

粘着能↓，リストセチン凝集↓

〈血小板機能低下〉

### ④ APTT 延長，PT 正常のとき

→ von Willebrand 病 (vWD) を考える。

- 確定診断は，血液凝固第Ⅷ因子活性低下(約60%)，vWF 抗原を確認することによる。

**治療** 出血時以外には治療はしない。

#### 1. 第Ⅷ因子製剤 (vWF を含む)

#### 2. I 型と II 型の一部では，デスマプレシン (DDAVP) が有効

※血小板輸血は適応にならない。

## Words & terms

デスマプレシン (DDAVP) [168頁]

第Ⅷ因子製剤が第Ⅷ因子とvWFを直接補充するのに対し，デスマプレシンは血管内皮細胞内にあるvWFを放出させる。I型とII型の一部に有効である。抗利尿ホルモン製剤であり，尿崩症の検査薬・治療薬として有名である。

リストセチン [170頁]  
グリコペプチド系抗菌薬の1つ。

## 補足事項

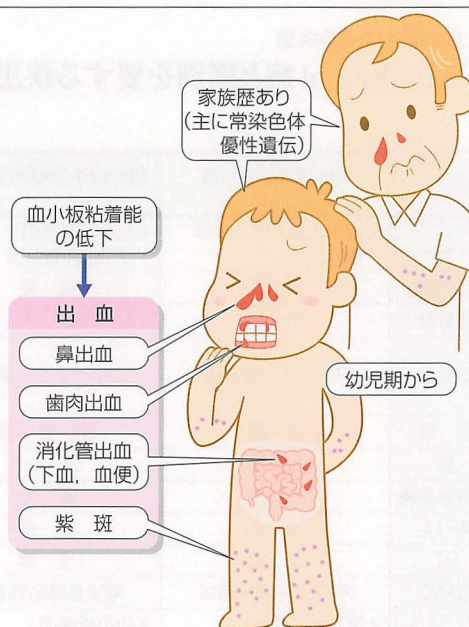
- vWDは量的低下のあるI型，質的異常のあるII型，完全欠損のIII型に分かれる。また，II型にはII A型，II B型，II M型，II N型の4つの種類がある。II N型とIII型のみ常染色体劣性遺伝である。
- デスマプレシンは，II B型には血小板減少を招くため禁忌である。
- 第Ⅷ因子製剤には献血型と遺伝子組換え型があり，遺伝子組換え型にはvWFは含まれないのでvWDには無効である。
- vWDは術前検査で，APTT延長もしくは出血時間延長を示すことで発見されることが多い。

● 常染色体優性: autosomal dominant ● 一次止血: primary hemostasis ● 出血傾向: bleeding tendency ● 紫斑: purpura  
● 鼻出血: nasal bleeding ● 歯肉出血: gingival bleeding ● 消化管出血: gastrointestinal hemorrhage ● デスマプレシン: desmopressin ● 血小板輸血: platelet transfusion ● 常染色体劣性: autosomal recessive ● 抗原: antigen ● 血友病: hemophilia ● 下血: bloody bowel discharge ● 血便: hematochezia

## 出血傾向は粘着能低下が原因

### 症状と特徴

- von Willebrand病では、血小板数は正常だが、粘着能が低下するため出血傾向を示す。
- 小児期より粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血）や皮下出血（紫斑）を繰り返す。
- 診断は家族歴があることから比較的容易である。
- 本症では、第Ⅷ因子活性が低下し、APTTが延長するが、関節内出血や筋肉内出血などの血友病様の症状が出るのはまれである。



PTは正常、APTTは延長する

### 病態生理と検査所見

- vWFは血小板粘着や第Ⅷ因子の安定化に関わる作用をもつ。
- von Willebrand病では、von Willebrand因子(vWF)の異常によって血小板粘着能の低下、第Ⅷ因子活性の低下をきたす。

	正 常	von Willebrand病	
		vWFの異常	検査所見
血小板粘着能への関与	<p>血小板 内皮細胞 コラーゲン vWF</p> <p>• GPIb/IXを介して血小板と結合し、血小板が血管内皮下組織のコラーゲンなどへ粘着するのを仲介する。</p>	<p>• vWFの異常によって、血小板が血管内皮下組織に粘着できない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板数正常</li> <li>• 出血時間延長</li> <li>• 血小板粘着能↓(182頁)</li> <li>• リストセチン凝集↓(170頁)</li> </ul>
第Ⅷ因子の輸送体としての役割	<p>安定</p> <p>• 血漿中のvWFは第Ⅷ因子と複合体をつくることにより、その輸送体として働いている。</p>	<p>• vWFと結合できない第Ⅷ因子は、単体では血漿中に安定して存在できないため、その活性が低下する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APTT(183頁)延長</li> </ul> <p>第Ⅷ因子の活性低下</p> <p>APTT 延長</p> <p>PT 正常</p>

- vWFは血管内皮細胞あるいは、巨核球から産生される(165頁)。

• フォンヴィルブラント病(vWD): von Willebrand disease • 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT): activated partial thromboplastin time • プロトロンビン時間(PT): prothrombin time • フォンヴィルブラント因子(vWF): von Willebrand factor • デスマプレシン(DDAVP): 1-deamino-8-D-arginine vasopressin • 糖蛋白(GP): glycoprotein



一次止血に異常がある疾患

## von Willebrand 病と鑑別を要する疾患

疾患名	フォン・ウィルブランド von Willebrand 病	ベルナール・スーリエ Bernard-Soulier 症候群 (次頁)	ストレージ・プール storage pool 病 (次頁)	血小板無力症 グランツマン (Glanzmann 病) (次頁)
原因	● vWF の量的あるいは質的異常	● 血小板膜糖蛋白 GPIb/IX の欠損	● 血小板顆粒の減少、欠損	● 血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の欠損
血小板	出血時間	延長	延長	延長
	粘着能	低下	正常	正常
	凝集能	リストセチン凝集低下	ADP・エピネフリン二次凝集低下、コラーゲン凝集低下	ADP・エピネフリン・コラーゲン凝集低下
	形態	正常	巨大血小板	正常
	数	正常	減少*	正常
	血餅退縮能	正常	正常	低下
凝固	APTT	延長	正常	正常
	PT	正常	正常	正常
遺伝形式	常染色体優性遺伝	常染色体劣性遺伝	常染色体劣性遺伝	常染色体劣性遺伝
治療	● 第Ⅷ因子製剤 ● デスマプレシン	● 血小板輸血	● 血小板輸血	● 血小板輸血

\*Bernard-Soulier 症候群の血小板減少は、自動血算測定器が巨大血小板を赤血球と誤ってカウントするために起こる。

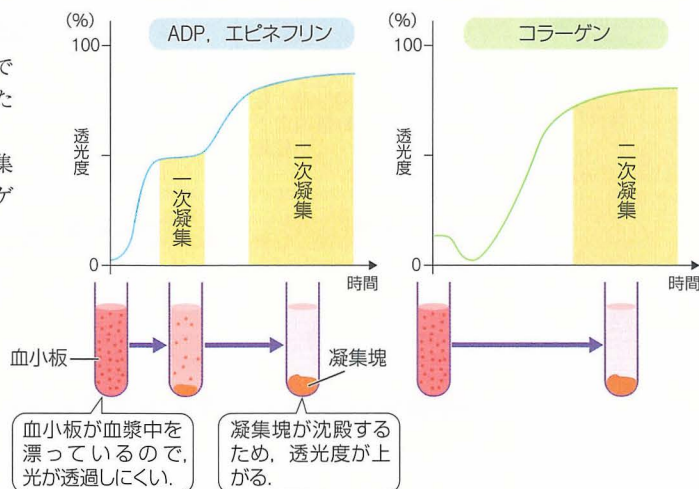
血小板機能の異常をみわける

## 血小板凝集能検査

- 血小板凝集能検査とは、血小板を多く含む血漿（多血小板血漿）に各凝集誘起物質を加え、透光度を測定することで凝集の有無を確認する検査である。
- 血小板凝集には、外から添加された物質による一次凝集と、その後活性化した血小板が放出した顆粒内物質による二次凝集がある。
- 凝集誘起物質として、ADP、エピネフリン、コラーゲン、リストセチンを用いる。

### ADP、エピネフリン、コラーゲン凝集

- ADP、エピネフリン、コラーゲン凝集では、GPIIb/IIIa とフィブリノゲンを介した凝集が起こる。
- ADP、エピネフリン凝集では、一次凝集と二次凝集の両方が起こるが、コラーゲン凝集では二次凝集しか起こらない。



### リストセチン凝集

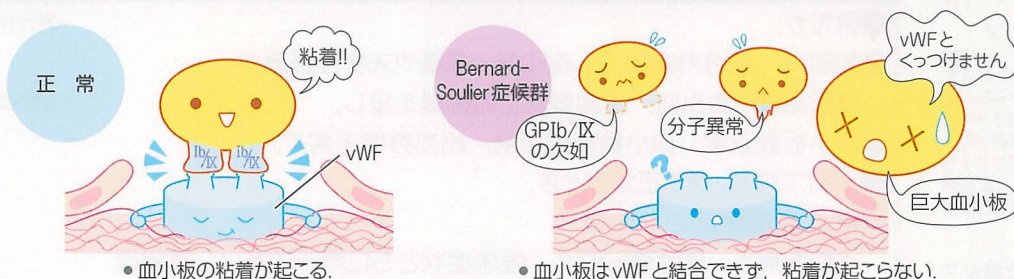
- リストセチン凝集では、GPIb/IX と vWF を介した凝集が起こるので凝集能よりも粘着能を反映する。

## その他の一次止血に異常がある疾患

### 血小板粘着能の異常

#### Bernard-Soulier 症候群

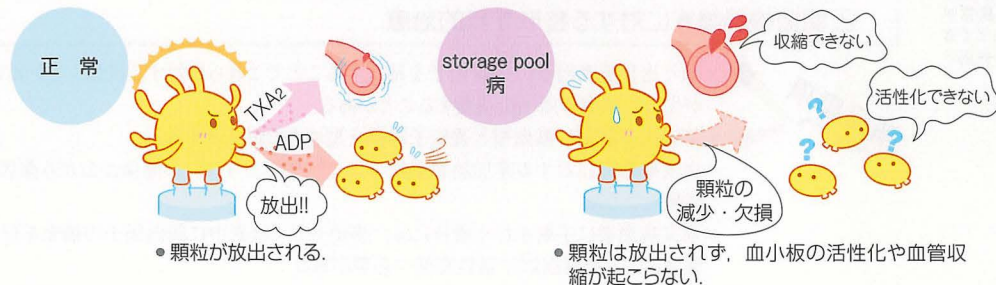
- Bernard-Soulier 症候群は、<sup>ベルナール スーリエ</sup> 先天的な血小板膜糖蛋白 GPIb/IX の欠損や分子異常によって血小板の血管内皮下組織への粘着が障害され、出血傾向をきたす疾患である。
- このためリストセチン凝集能つまり血小板粘着能が低下する。また、巨大血小板が出現し、測定される血小板数は低下する。
- 症状としては、新生児、小児期から続く皮膚粘膜出血、鼻出血などがある。



### 血小板顆粒の減少、欠損

#### storage pool 病

- storage pool 病は先天的に血小板の顆粒が減少、または欠損しているため、出血傾向をきたす疾患である。
- このため、血小板凝集能検査を行うと、ADP、エピネフリン凝集では一次凝集は正常だが、二次凝集は低下し、コラーゲン凝集も低下する。
- 濃染顆粒 (152 頁) が減少、欠損する  $\delta$ -storage pool 病と、 $\alpha$  顆粒 (152 頁) が減少、欠損する  $\alpha$ -storage pool 病がある。



### 血小板凝集能の異常

#### 血小板無力症

- 血小板無力症 (Glanzmann 病) は、<sup>グランツマン</sup> 先天的な血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の欠損や分子異常によって血小板凝集が障害され、出血傾向をきたす疾患である。このため血小板の数や形態は正常であるが、ADP、エピネフリン、コラーゲン凝集能は低下する。
- 症状としては、新生児、小児期から続く皮膚粘膜出血、鼻出血などがある。







D66

# 血友病

監修  
和田 英夫

## intro.

第Ⅷ因子(血友病A)あるいは第Ⅸ因子(血友病B)の活性が先天的に低下し、出血傾向をきたす遺伝性疾患である(A:B=5:1)。

遺伝形式は血友病A、Bともに伴性劣性遺伝(ほとんどの患者は男性)で、幼児期から深部組織への出血を反復する。

## Words & terms

### デモプレシン

(DDAVP) [172頁]

デモプレシンは血管内皮細胞からのvWFの放出を促進させると同時に、第Ⅷ因子の血中濃度を上昇させる作用があるため、血友病Aの中等症以下の治療に用いられる。

### Duchenne型筋ジストロフィー

[173頁]

ジストロフィン遺伝子の異常によって起こる進行性の骨格筋の変性・萎縮と筋力低下を主徴とする疾患。

### 色覚異常

[173頁]

色を弁別するための赤錐体、青錐体、緑錐体のいずれかに異常があり、眼に入ってくる光の分光分布を弁別できない状態。

## MINIMUM ESSENCE

## hemophilia

### ①男児が、

〈伴性劣性遺伝〉

### ②関節内・筋肉内血腫による疼痛・腫脹や末梢神経麻痺、

深部組織への出血、抜歯後の止血困難を呈し、

〈凝固因子異常〉

### ③血小板数正常、血小板機能正常、出血時間正常で、

### ④APTT延長、PT正常のとき、

→ 血友病 を考える。

※血友病A、Bは遺伝形式、臨床症状ともに同一であり、鑑別は第Ⅷ因子、第Ⅸ因子をそれぞれ測定することによる。

### 治療 欠乏する凝固因子の補充が主体となる

1. 補充療法：定期的投与。また出血時や運動前などには必要に応じて投与を行う。

a. 血友病A⇒第Ⅷ因子製剤、

デモプレシン(DDAVP)(中等症以下)

b. 血友病B⇒第Ⅸ因子製剤

2. 関節機能障害に対する整形外科的治療

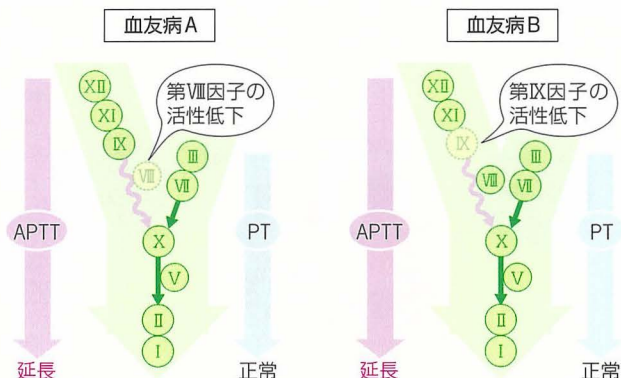


## 補足事項

- 繰り返し第Ⅷ因子、第Ⅸ因子を補充することでこれらに対する抗体(インヒビター)が生じ、補充の効果が減弱することがある。
- 第Ⅷ因子製剤は献血型と遺伝子組換え型のものが存在する。
- 血友病患者に対する非加熱製剤投与によりHIVウイルスの感染が広がり薬害として問題となった。
- 血友病患者に手術を行う場合には、事前もしくは術中に凝固因子の補充を行い、侵襲度に応じた凝固因子活性を保つ必要がある。

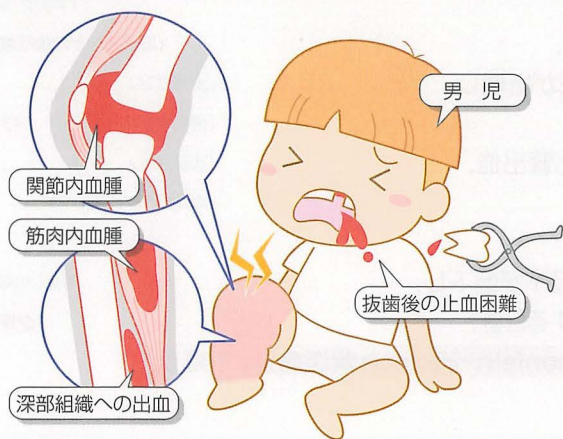
## 原因は第Ⅷ因子、第Ⅸ因子の欠乏病態

- 血友病Aでは第Ⅷ因子が、血友病Bでは第Ⅸ因子の活性がそれぞれ低下している。そのため、どちらの場合もAPTTは延長するがPTは正常という検査結果を示す。
- 各因子を補充することが効果的な治療法である。



## 凝固因子欠乏による出血症状 症状

- 本症は幼児期からみられるが、軽症の場合は成人になるまで気づかないこともある。
- 関節内血腫、筋肉内血腫による疼痛性の腫脹や周囲の神経を圧迫することによる末梢神経麻痺、また深部組織への出血が特徴的である。
- 多くの場合は、抜歯後や外傷後の止血困難で本症が診断される。



## 第Ⅷ因子活性低下が共通

### 血友病 A と von Willebrand 病の比較

- 血友病 A と von Willebrand 病はともに第Ⅷ因子活性が低下するので、APTT 延長、PT 正常という共通の検査結果を示すが、第Ⅷ因子の活性低下の原因や出血時間延長の有無などが異なっている。

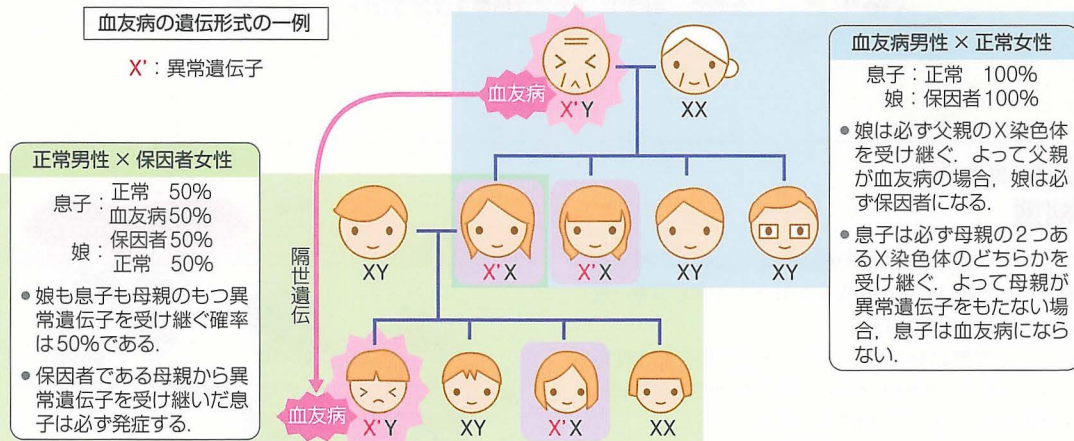
疾患名	血友病 A	von Willebrand 病
原因	● 第Ⅷ因子の量的・質的異常	● vWF の量的・質的異常
血小板数	正常	正常
出血時間	正常	延長
活性低下の凝固因子	第Ⅷ因子	第Ⅷ因子
vWF	正常	低下
APTT	延長	延長
PT	正常	正常
遺伝形式	伴性劣性遺伝	常染色体優性遺伝
出血の特徴	● 深部出血を繰り返す。	● 紫斑・鼻出血など表層出血が多い。

## 血友病の遺伝形式 伴性劣性遺伝

- 第Ⅷ因子および第Ⅸ因子の遺伝子は X 染色体上にあるので、血友病の遺伝形式は伴性劣性遺伝となる。
- 男性は母親から受け継いだ X 染色体を 1 つもち、その染色体に異常があれば発症する。一方、女性は父親と母親それぞれから受け継いだ 2 つの X 染色体をもち、その両方に染色体異常があるとき、初めて発症する。
- このことから、血友病は 1 つの染色体異常で発症する男性の方が女性よりも圧倒的に頻度が高い。
- 伴性劣性遺伝の疾患は、血友病の他に Duchenne 型筋ジストロフィーや色覚異常などがある。

血友病の遺伝形式の一例

X': 異常遺伝子



- 伴性劣性遺伝では、図のように、祖父のもつ遺伝子が孫に受け継がれ、発症する隔世遺伝がみられることも多い。
- 実際には血友病患者の約 3 割は、突然変異によって発症するといわれている。





D69.0

# アレルギー性紫斑病

監修  
和田 英夫

## intro.

アレルギー反応により毛細血管の透過性亢進をきたし、組織への浮腫と出血を生ずる疾患。血管性紫斑病、Schönlein-Henoch 紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病ともいう。その本態はIgAが関与する全身の細小血管炎によるアレルギー性疾患であり、血液自体に異常がある疾患ではない。

## Words & terms

**溶連菌** (175頁)  
溶血性レンサ球菌のこと。血液寒天培地上の集落に溶血斑を生じるレンサ球菌の総称。一般にA群β溶血性レンサ球菌を指すことが多い。

**腸重積** (175頁)  
口側腸管が肛門腸管内に嵌り込んでしまう病態。放置すると腸管内容が肛門方向に運ばれていかず、イレウスとなる。

**急性腹症** (175頁)  
突然に激しい腹痛を訴える患者の状態から、確定診断がつく前につけられる診断名。

**IgA腎症** (175頁)  
IgAを含む血中免疫複合体が糸球体に沈着し、補体が活性化されて起こる増殖性糸球体腎炎のこと。

## MINIMUM ESSENCE

## allergic purpura

- ① 3～7歳の**小児**で、
- ② **上気道感染**の1～3週間後に、
- ③ 下腿伸側に**左右対称性の紫斑**が出現し、

〈小児に多い〉

〈溶連菌などの先行感染〉

### 関節痛、

**急性腹症**（腸重積など）、消化管出血、血尿、蛋白尿がみられ、

〈皮膚症状〉

〈関節症状〉

〈腹部症状〉

〈3徴〉

〈腎炎症状〉

- ④ **血小板・凝固系が正常で、**

**IgAが上昇**し、ときに第XIII因子が低下し、赤沈が亢進し、CRPが上昇するとき、

〈IgAが関与〉

〈血管炎〉

➔ **アレルギー性紫斑病（Schönlein-Henoch 紫斑病）**を疑う。

- 診断は主に臨床症状による。

## 治療

一般的に予後良好で数週間で自然治癒することが多く、対症療法で対応する。

1. **出血傾向に対し**、血管強化薬、抗プラスミン薬、ビタミンC
2. **腹痛、関節痛に対し**、NSAIDs（症状が強ければ副腎皮質ステロイド）
3. **溶連菌感染があれば抗菌薬**
4. **腎炎に対し**、食事療法（食塩・水分・タンパク制限）やACE阻害薬、ARBなどIgA腎症と同様の治療

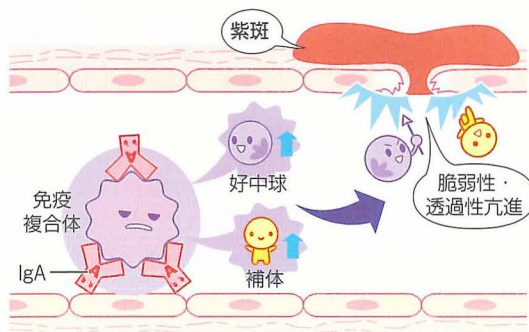


## 補足事項

- 本症では第XIII因子が低下する場合があるが、第XIII因子はフィブリン安定化因子なので、APTT、PTには影響を及ぼさない。

## 血管に異常がある 病態

- アレルギー性紫斑病は紫斑が出現するが血小板や凝固系には問題はなく、IgAを主体としたアレルギー反応によって引き起こされる。
- まず、血管壁にIgAを主体とした免疫複合体が沈着する。それにより活性化された好中球や補体が血管壁を傷害することで出血傾向をきたす。
- そのため、アレルギー性紫斑病では、血管の脆弱性を見るRumpel-Leede試験(182頁)が陽性となる。

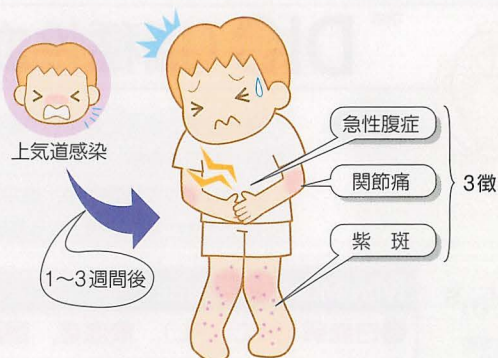


● 毛細血管: capillary ● アナフィラクトイド紫斑病: anaphylactoid purpura ● 関節痛: arthralgia ● 急性腹症: acute abdomen  
● 腸重積: intussusception ● 消化管出血: gastrointestinal hemorrhage ● 血尿: hematuria ● 蛋白尿: proteinuria ● 腎炎: nephritis  
● 赤沈: erythrocyte sedimentation rate ● 免疫複合体: immune complex ● 補体: complement ● 溶連菌: streptococcus  
● 腎不全: renal failure ● 点状出血: petechial (punctate) hemorrhage ● メサンギウム: mesangium



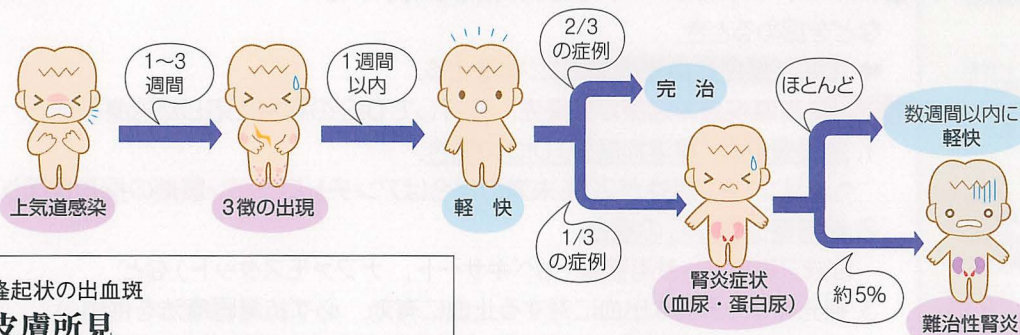
## 特徴的な3徴 症状

- アレルギー性紫斑病は、疫学的には3～7歳の小児に多く、男女比は2:1と男児に多い。
- その症状としては、まず溶連菌などの上気道感染による前駆症状がみられ、引き続き1～3週間後に紫斑、関節痛、急性腹症（腸重積など）をきたす。



## 後に出現する腎炎症状に注意 症状の経過

- 本症の最初の3徴である急性腹症、関節痛、紫斑はそのほとんどが、1週間以内に軽快する。
- 軽快後、ほとんどの症例ではそのまま完治するが、約1/3の症例において腎炎症状（血尿、蛋白尿）が出現する。
- この腎炎のほとんどは予後が良好で数週間以内に軽快するが、約5%の症例は難治性腎炎に陥る。さらに重症になると腎不全に至る場合もある。



## 隆起状の出血斑 皮膚所見

- アレルギー性紫斑病の皮膚所見には、下腿伸側に好発する左右対称性の点状出血（紫斑）が多い。
- この点状出血斑はやや浮腫状に隆起し、かゆみを伴うことが多く、水疱化や潰瘍化に至ることもある。

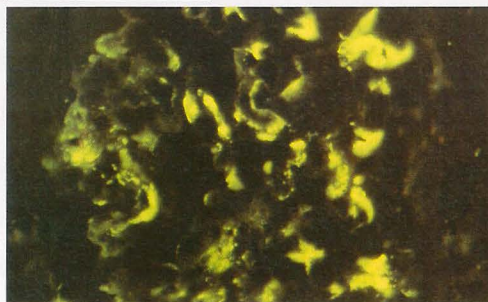


第97回医師国家試験 A36

## 所見はIgA腎症そのもの 腎炎の病理所見

- 腎生検の所見自体はIgA腎症そのものであり、アレルギー性紫斑病とIgA腎症は類縁疾患として扱われている。
- IgA腎症との鑑別は、関節症状や腹部症状など臨床症状の違いで判断する。
- アレルギー性紫斑病に伴う腎炎の治療は、IgA腎症に準じている。

### IgA腎症の病理所見



第98回医師国家試験 A36B

- IgA腎症では、メサンギウム領域にIgAがびまん性に沈着している。





D65

# DIC (播種性血管内凝固)

監修  
和田 英夫

## intro.

様々な基礎疾患に合併して凝固系が亢進し、全身の細小血管内に微小血栓が多発して臓器障害が起こる病態。

これに伴って凝固因子、血小板が大量に消費されて減少し、また線溶系も亢進するため出血症状をきたす。原因となる基礎疾患には悪性腫瘍、敗血症が多い。

## Words & terms

**ガベキサート** (176頁)  
メシル酸ガベキサート。蛋白分解酵素阻害薬でDICや肺炎の治療に用いる。

**ナファモスタット** (176頁)  
メシル酸ナファモスタット。ガベキサートと同様に蛋白分解酵素阻害薬でDICや肺炎の治療に用いる。

**新鮮凍結血漿** (176頁)  
採血後6時間以内の血漿を急速凍結し、-20℃以下で保存した血漿製剤。

**ダナバロイド** (176頁)  
DICの治療に用いる。ATによる第Ⅹa因子の阻害作用を増強させる作用をもつ。

**敗血症** (176頁)  
細菌の感染によって引き起こされる全身性炎症反応 (SIRS)。

**Kasabach-Merritt 症候群** (176頁)  
皮膚の広範な部位に血管腫が生じ、血管腫内に血栓を形成し、血小板減少や紫斑を伴う病態のこと。

**赤沈** (177頁)  
赤血球沈降速度。抗凝固薬を加えた全血中の赤血球が自然凝集により沈降する速度。赤血球の表面は陰性に荷電しており、血漿中に陽性荷電のグロブリン (α<sub>1</sub>, γ分画) やフィブリノゲンが増加すると赤血球の凝集が亢進し沈降速度は亢進する。簡便で比較的鋭敏な炎症の検査法として日常臨床で広く用いられている。血沈ともいう。

## MINIMUM ESSENCE

DIC ; disseminated intravascular coagulation

① 白血病 (特に APL), 敗血症, 固形がんなどの基礎疾患があり,

② 紫斑, 血尿, 消化管出血,

〈出血症状〉

③ 呼吸困難, 意識障害, 乏尿などが現れ,

〈臓器症状〉

④ 血小板数 ↓, 出血時間延長,

〈血小板消費〉

⑤ APTT, PT 延長, アンチトロンビン (AT) ↓, TAT ↑,

〈凝固因子の活性化・消費〉

⑥ フィブリノゲン ↓, 赤沈遅延, 破碎赤血球出現 (約 10%),

〈微小血栓形成〉

⑦ FDP ↑, D ダイマー ↑, プラスミノゲン ↓, PIC ↑

〈二次線溶亢進〉

などを認めるとき,

→ DIC (播種性血管内凝固) を考える。

**治療** 基礎疾患の治療が最優先, 並行して DIC の病態に応じた治療を行う。

1. 凝固優位型 (線溶抑制型) DIC の場合,

ヘパリン (AT 活性が 70% 未満の場合はアンチトロンビン製剤の投与も行う)

2. 線溶優位型 DIC の場合,

合成プロテアーゼ阻害薬 (ガベキサート, ナファモスタット) など

3. 補充療法 (著明な出血に対する止血に有効。必ず抗凝固療法を併用。)

新鮮凍結血漿 (凝固因子の補充), 血小板輸血 (血小板数 ≤ 2 万 / μL の場合) など



## 補足事項

- 最近出血の副作用の少ない低分子ヘパリン (186 頁) やダナバロイドがヘパリン (186 頁) の代わりに用いられるようになってきた。
- AT 活性が低下しており、アンチトロンビンの補充もできない場合には、凝固優位型 DIC に対しても合成プロテアーゼ阻害薬が使用される。
- ガベキサートの副作用には注射部位の血管炎に、ナファモスタットの副作用では高 K 血症に注意する必要がある。

DIC は基礎疾患が引き起こす 1 つの病態

## DIC の基礎疾患

- 播種性血管内凝固 (DIC) は必ず基礎疾患を有し、敗血症、白血病 (特に APL), 固形がんなどが多い。

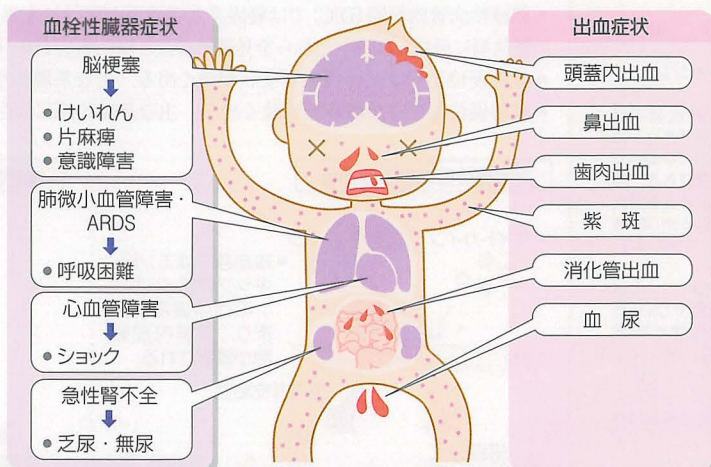
感染症	● 敗血症 ● 重症ウイルス感染症 など
悪性腫瘍	● 白血病 (特に APL) ● 肝細胞癌 ● 転移性癌 など
産科的疾患	● 常位胎盤早期剥離 ● 羊水塞栓 ● 前置胎盤 ● 妊娠高血圧症候群 ● 死胎稽留 など
組織壊死	● 外傷 ● 熱傷 ● 外科手術 (特に前立腺手術) など
血管内溶血	● ABO 型不適合輸血 (193 頁) など
血管障害	● ショック ● Kasabach-Merritt 症候群 ● 大動脈瘤 など
その他	● 熱射病 ● 自己免疫疾患 ● 毒蛇咬傷 など

● 微小血栓: micro thrombus ● 呼吸困難: dyspnea ● 意識障害: consciousness disturbance ● 乏尿: oliguria ● 破碎赤血球: fragmented red cell ● ヘパリン: heparin ● ガベキサート: gabexate ● ナファモスタット: nafamostat ● 新鮮凍結血漿: fresh frozen plasma ● 外傷: trauma ● 熱傷: burn ● 二次線溶: secondary fibrinolysis ● 脳梗塞: cerebral infarction ● 急性腎不全: acute renal failure



## 血栓症状と出血症状が同時にみられる 症状

- DICの症状は出血症状と臓器症状に分けられる。
- 臓器症状には、呼吸困難、ショック、乏尿などがあり、多発性の微小血栓による循環障害によって起こる。
- 出血症状には、紫斑、消化管出血、血尿などがあり、凝固因子や血小板の消費性減少、あるいは二次線溶の亢進によって起こる。



- 基礎疾患が敗血症の場合は血栓性臓器症状が強く、白血病(特にAPL)の場合は出血症状が強い。

## 凝固系と線溶系が同時に亢進する 病態

- DICでは基礎疾患によりサイトカインや凝固因子の血中濃度が上昇することで、血小板や凝固因子が活性化され微小血栓が多発する。
- また、形成された血栓を溶かすために線溶系の亢進が起こり、凝固と線溶が繰り返される。
- この繰り返しの過程で血小板や凝固因子は大量に消費され枯渇する。
- このように基礎疾患が引き金となって起こるDICは、基礎疾患の治療が優先されるが、実際には基礎疾患の治療を行いつつ、抗凝固療法(186頁)や、凝固因子の補充など病態に応じた治療を行う。





エンドトキシン

[178頁]

グラム陰性菌の細胞壁の成分であり、菌体と結合しているのが内毒素と呼ばれる。菌体から分泌される蛋白毒素である外毒素(exotoxin)の対の存在。

アネキシン

[178頁]

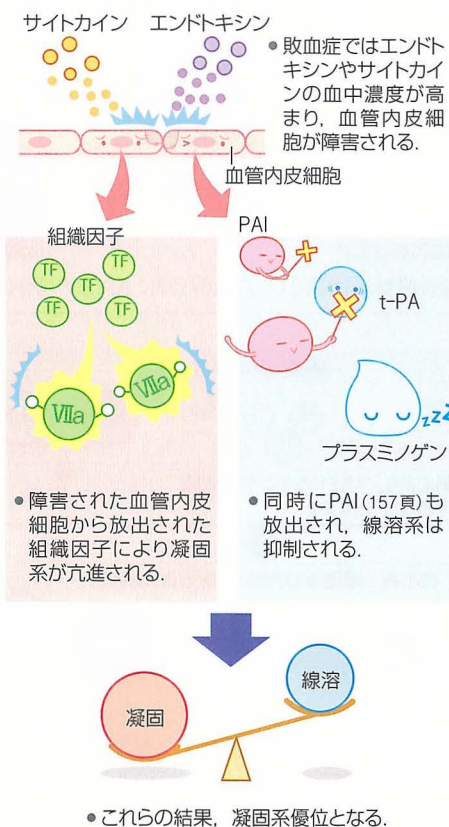
リン脂質やCaに結合する蛋白質で20種類以上が見つかっている。アネキシンIIはt-PAやプラスミノゲンに結合し、線溶系を活性化化する。

凝固優位なもの線溶優位なものがある

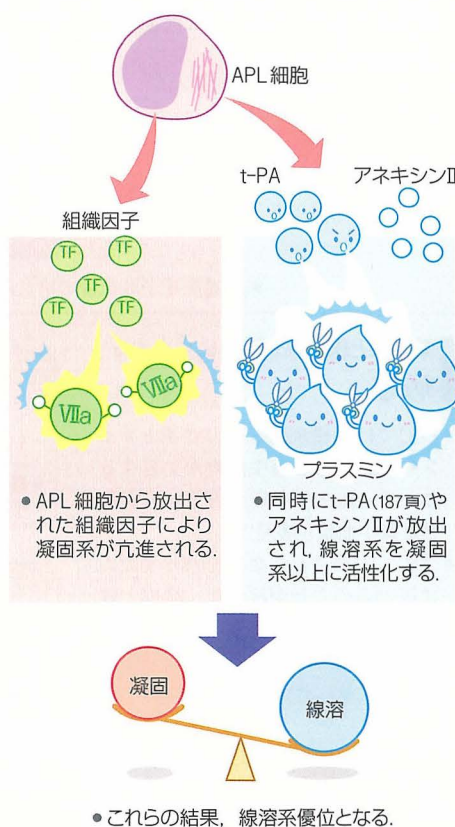
# DICの分類

- 播種性血管内凝固(DIC)では凝固系と線溶系が同時に亢進するが、凝固優位型(線溶抑制型)と線溶優位型に分けられる。これらを見極めることは治療方針の決定に重要である。
- 凝固優位型では血栓性臓器症状が強く出る。主な基礎疾患には敗血症などがある。
- 線溶優位型では出血症状が強く出る。主な基礎疾患には白血病(特にAPL[88頁])などがある。

## 凝固優位型の例：敗血症



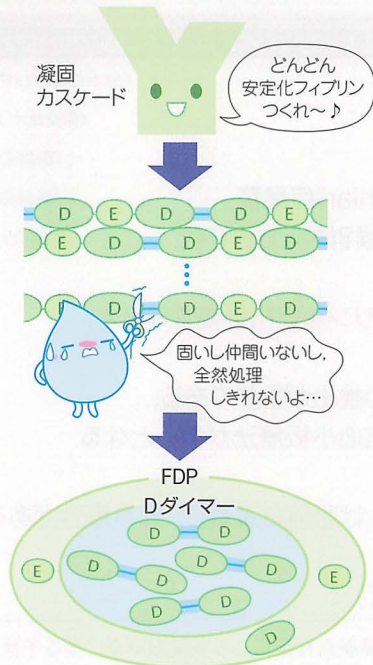
## 線溶優位型の例：APL



## Dダイマー/FDP比が重要 FDP, Dダイマー

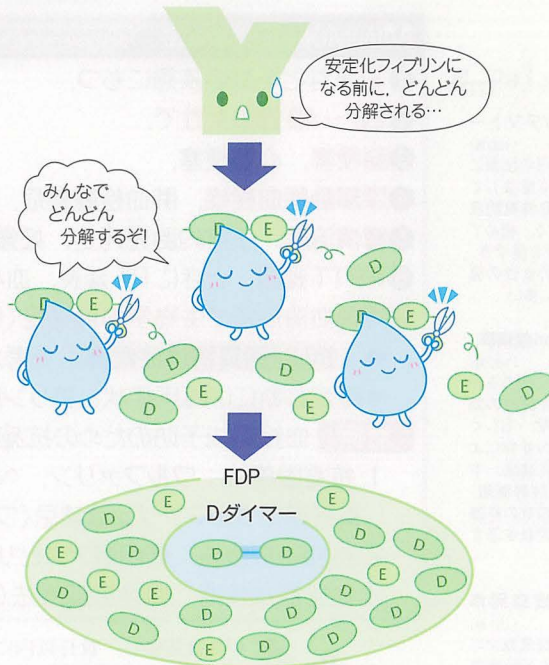
- 線溶が亢進するDICにおいては、FDP(157頁)が高値を示す。そのFDPにおけるDダイマー(157頁)の割合(Dダイマー/FDP比)によって、凝固優位型なのか線溶優位型なのかを判断することができる。

### 凝固優位型DIC



- 凝固優位型では安定化フィブリンの割合が高くなる。そのためDダイマーが増える。
- 総分解量は、線溶優位型よりも少なくなる。
- よって、Dダイマー/FDP比は上昇する。

### 線溶優位型DIC

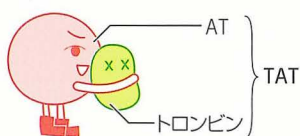


- 線溶優位型では、安定化フィブリンが形成される前にプラスミンによって分解されるので、Dダイマー以外のFDPが増える。
- 総分解量は、凝固優位型よりも多くなる。
- よって、Dダイマー/FDP比は低下する。

### 凝固系の亢進で上昇する

## トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)

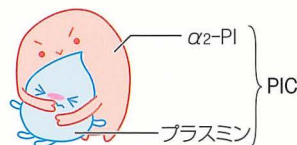
- トロンビンとその生理的インヒビターであるアンチトロンビン(156頁)の複合体をトロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)という。
- 凝固系の活性化によりトロンビンの生成が亢進すると、それを抑えようと凝固阻害因子であるATも活性化する。そのため特に凝固優位のDICでTATはより高値を示す。
- DICでは発症初期からこのTATが上昇を示すので、早期診断に有用である。



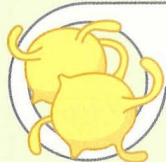
### 線溶系の亢進で上昇する

## プラスミン・ $\alpha_2$ -PI複合体(PIC)

- プラスミンとその阻害物質である $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター(157頁)の複合体をプラスミン・ $\alpha_2$ -PI複合体(PIC)という。
- 線溶系の活性化により、プラスミノゲンが活性化されてプラスミンが生じると、それを抑えようと $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターも活性化する。そのため特に線溶優位のDICでPICはより高値を示す。







D68.8

# 抗リン脂質抗体症候群

監修  
和田 英夫

intro.

血液中に抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラント）という自己抗体が出現することにより血液凝固が亢進し、反復する動静脈血栓症や妊娠合併症を呈する病態である。凝固時間は延長するが、凝固は亢進し血栓症がみられる。

## Words & terms

**全身性エリテマトーデス (SLE)** (180頁)  
様々な自己の抗原に対して抗体を産生してしまう臓器非特異的自己免疫疾患で、極めて多彩な症状を呈する。20～40歳の女性の発症が圧倒的に多い。

**バッド・キアリ Budd-Chiari 症候群**

(180頁)  
肝静脈3主管あるいは、肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄、もしくはこの両者の並存によって門脈圧亢進症、下腿浮腫、下肢静脈痛、上下する胸腹壁の静脈怒張などの症状を示す疾患。

**一過性脳虚血発作 (TIA)** (181頁)

脳局所の血流減少により片麻痺など局所症候が突然に出現するが、短時間のうちになんの後遺症も残さずに回復してしまう発作。

**カルジオリピン**

(181頁)  
ミトコンドリアの内膜に存在するリン脂質で、ミトコンドリア内の種々の蛋白質に結合して電子伝達系に関与している。

**β<sub>2</sub>グリオブリン**

(181頁)  
蛋白質に糖鎖が結合した糖蛋白の一種。

## MINIMUM ESSENCE

APS : antiphospholipid antibody syndrome

- ① **SLE**などを基礎疾患にもつ、〈SLEに合併しやすい〉
- ② **20～40歳の女性**で、〈男女比＝1：2〉
- ③ **脳梗塞**、**心筋梗塞**、〈動脈血栓症〉
- ④ **深部静脈血栓症**、肺血栓塞栓症、Budd-Chiari 症候群、〈静脈血栓症〉
- ⑤ **習慣流産**、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群などがみられ、〈妊娠合併症〉
- ⑥ **APTT 延長**、ときにPT 延長、血小板数↓、
- ⑦ **梅毒血清反応で生物学的偽陽性 (BFP)**、**抗リン脂質抗体陽性**のとき、

→ **抗リン脂質抗体症候群** を考える。

● 確定診断には臨床症状と抗リン脂質抗体の検出が重要である。

**治療** 血栓形成予防のための抗凝固療法や抗血小板療法が中心となる。

1. 抗凝固療法：ワルファリン、ヘパリン

※妊婦にワルファリンは禁忌（ワルファリンは胎盤を通過し、催奇形性がある）。

2. 抗血小板療法：低用量アスピリン

3. 血栓症急性期：血栓溶解療法（t-PA など）

## 補足事項

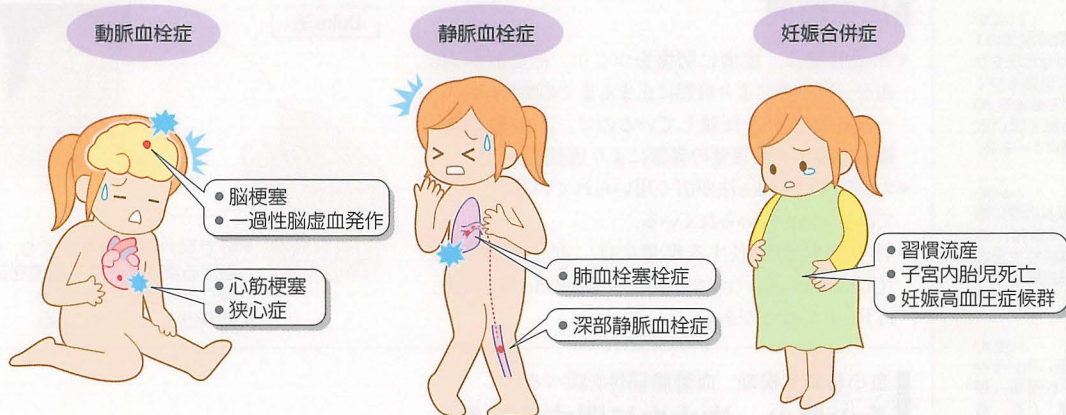
- 突然発症し、数日以内に多発性の動静脈血栓症による多臓器不全に至る予後不良なタイプを、劇症型抗リン脂質抗体症候群という。
- 基礎疾患をもたないで発症する例を原発性抗リン脂質抗体症候群といい、SLEなどの基礎疾患に基づくものを二次性抗リン脂質抗体症候群という。
- 本症の約半数はSLEを合併する。
- 皮膚血管の血栓症を合併し、下腿潰瘍や網状皮斑が生じることがある。
- 抗リン脂質抗体症候群における血小板減少は5～10万/μL程度の軽度減少にとどまり、出血傾向はきたさないことが多い。血小板減少は血栓形成に伴う消費性減少と抗血小板抗体に基づくメカニズムが考えられている。抗血小板抗体が出現する例ではITPとの鑑別が必要となる。

● 自己抗体：autoantibody ● 脳梗塞：cerebral infarction ● 心筋梗塞：myocardial infarction ● 習慣流産：habitual abortion  
● 梅毒：syphilis ● 抗凝固療法：anticoagulant therapy ● 抗血小板療法：antiplatelet therapy ● アスピリン：aspirin ● 血栓溶解療法：thrombolytic therapy ● 多臓器不全：multiple organ failure ● 網状皮斑：livedo reticularis ● 抗血小板抗体：antiplatelet antibody ● 妊娠高血圧症候群：pregnancy-induced hypertension ● カルジオリピン：cardiolipin

年齢不相応な血栓症を呈する

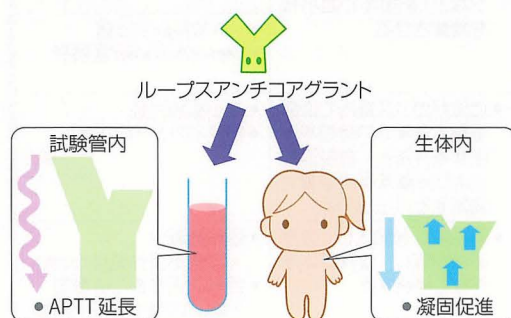
## 症状

- 抗リン脂質抗体症候群では凝固系の亢進に伴い、様々な合併症を呈する。特に若年女性に動脈血栓症や妊娠合併症が起こる。
- 動脈血栓症では、脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）、心筋梗塞や狭心症の頻度が高く、静脈血栓症では下肢の深部静脈血栓症（DVT）や肺血栓症（vol.4：208頁）の頻度が高い。
- 妊娠合併症には習慣流産、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群などがある（vol.10：60頁）。



## APTT 延長だが、生体内では凝固を促進する ループスアンチコアグラント (LA)

- ループスアンチコアグラント (LA) は抗リン脂質抗体の1つで、抗リン脂質抗体症候群やSLEで陽性となることがある。
- リン脂質依存性のAPTT (183頁) などの凝固検査で異常を起こす免疫グロブリンであり、試験管内では凝固を阻害するが、生体内では逆に凝固を促進してしまう。



## 梅毒ではないのに陽性になる 抗カルジオリピン抗体と梅毒血清反応

- 抗カルジオリピン抗体は抗リン脂質抗体の1つで、カルジオリピンに結合した $\beta_2$ グリコプロテインなどに対する抗体である。
- 梅毒血清反応には、カルジオリピンを抗原に用いるSTS法と梅毒トレポネーマ (TP) を抗原に用いるTP抗原法の2つがある。
- 抗カルジオリピン抗体を有する抗リン脂質抗体症候群では、STS法で陽性、TP抗原法で陰性を示すことがある。このように梅毒ではないのに梅毒血清反応が陽性になる状態を梅毒血清反応生物学的偽陽性という。

	STS法	TP抗原法
梅毒未感染・梅毒感染直後	—	—
生物学的偽陽性・梅毒感染早期	+	—
梅毒感染	+	+
治療後梅毒	—	+





## 止血機構の異常を調べる検査

監修  
和田 英夫

## 一次止血に関する検査

臨床においては、まず血小板数の確認をした後、以下のような検査が行われる。

## Words &amp; terms

## Ivy法 [182頁]

出血時間測定法の1つ。40mmHgの圧をかけて前腕に切傷をつくり、湧出する血液を30秒ごとにろ紙で吸い取る。基準値は1～6分。

## 一次凝集 [182頁]

血小板凝集の際に最初にみられる凝集。血小板からの顆粒放出は伴わず、可逆的凝集である。

## 二次凝集 [182頁]

一次凝集に次いでみられる血小板凝集。顆粒放出を伴うため、血小板同士がより強固に結合し不可逆的である。

## 血餅退縮 [182頁]

血液が凝固した後、凝血塊が次第に収縮して淡黄色の液体(血清)を分離する現象のこと。

## 無フィブリノゲン血症 [182頁]

先天的にフィブリノゲンが欠乏した病態。凝固系とともに血小板凝集も障害され、出血傾向を示す。

## カオリン [183頁]

ケイ酸アルミニウム、第XI、XII因子などの接触因子を活性化させる作用をもつ。

## 接触因子活性化物質 [183頁]

接触因子を十分に活性化させる物質。カオリン、セライト、エラジン酸などがある。

## 部分トロンボプラスチン [183頁]

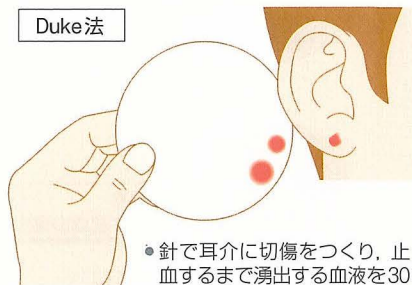
組織因子・リン脂質複合体を組織トロンボプラスチンといい、この一部であるリン脂質は部分トロンボプラスチンという。

一次止血を反映する

## 出血時間

- 出血時間は、皮膚に切傷をつくり、そこからの出血が一次止血により自然に止まるまでの時間である。一次止血機能を反映しているため、血小板の数・機能の異常や血管壁の異常により延長する。
- わが国ではDuke法が広く用いられているが、欧米ではIvy法が用いられている。
- 出血時間が延長する疾患には、血小板無力症(Glanzmann病) [171頁]、von Willebrand病 [168頁]、ITP [160頁] などがある。

## Duke法



- 針で耳介に切傷をつくり、止血するまで湧出する血液を30秒ごとにろ紙で吸い取る。
- 基準値は1～5分である。

血小板数や機能、血管脆弱性を調べる

## その他の一次止血に関する検査

- 一次止血に関与する血小板と血管壁の異常を調べるための検査には、出血時間のほか以下のようなものがある。

検査項目	目的	方法	異常値を示す疾患
血小板粘着能	●血小板が異物に付着する能力をみる。	●ガラスビーズ管に血液を通過させて、血小板の停滞率を測定する。	●von Willebrand病 [168頁] ●血小板無力症 [171頁] ●Bernard-Soulier症候群 [171頁] など
血小板凝集能 [170頁]	ADP凝集	●血漿に血小板凝集誘起物質(ADP、エピネフリン、コラーゲン、リストセチンなど)を加えて血小板を凝集させる。	●血小板無力症 ●無フィブリノゲン血症 ●storage-pool病 [171頁] など
	エピネフリン凝集		
	コラーゲン凝集		
血小板凝集能 [170頁]	リストセチン凝集	●血液がガラス管内で血餅退縮するまでの時間を測定する方法と、血餅退縮により分離する血清量を測定する方法がある。	●von Willebrand病 ●Bernard-Soulier症候群
	血餅退縮能*		
血餅退縮能*	●血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa複合体の異常やフィブリノゲンの異常をみる。	●血液がガラス管内で血餅退縮するまでの時間を測定する方法と、血餅退縮により分離する血清量を測定する方法がある。	●血小板無力症 ●無フィブリノゲン血症 など
	●血小板数低下の原因が産生障害か、破壊亢進かを鑑別する。		
骨髓穿刺	●血小板数低下の原因が産生障害か、破壊亢進かを鑑別する。	●骨髓に針を刺入して骨髓液を採取し、塗抹標本を作成し検鏡する。	●巨核球減少 ●再生不良性貧血 [32頁] ●巨核球正常または増加 ●DIC [176頁] ●TTP [164頁] ●ITP [160頁] など
Rumpel-Leede試験	●毛細血管の脆弱性をみる。	●マンシエットで上腕を加圧し、うっ血により生じた出血斑の数で判定する。	●アレルギー性紫斑病 [174頁] ●ITP など

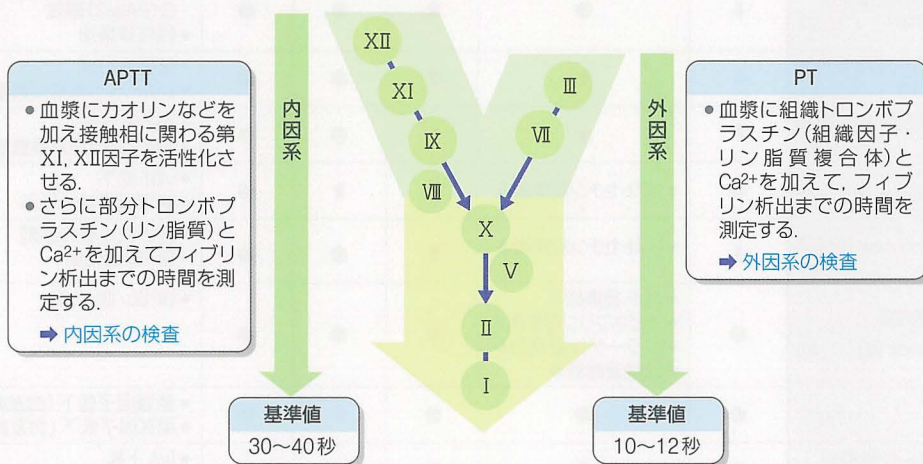
\*現在はほとんど行われていない。

## 二次止血に関する検査

凝固カスケードの外因系と内因系を反映する

### APTTとPT

- 凝固カスケードによりフィブリンが形成されるまでの経路には、内因系と外因系の2つがある。
- このため、血液が凝固するまでの時間にも、内因系凝固を反映するAPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）と外因系凝固を反映するPT（プロトロンビン時間）がある。



止血機構の異常

止血機構の異常を調べる検査

どの因子が異常なのかわかる

### APTT, PTと凝固因子の関係

- APTTは内因系、PTは外因系の凝固機能を見る検査なので、2つの検査の結果から欠乏する凝固因子がわかる。
- 第XIII因子の欠乏は、APTTおよびPTに影響しないため因子の活性測定などにより欠乏を確認する。

APTT	PT	欠乏が疑われる凝固因子
正 常	延 長	VII
延 長	正 常	VIII, IX, XI, XII
延 長	延 長	I, II, V, X
正 常	正 常	XIII

凝固因子と抗凝固因子の異常を調べる

### その他の二次止血に関する検査

- 二次止血に関与する凝固因子と凝固阻害因子の異常を調べるための検査にはAPTT, PTの他、以下のようなものがある。

検査項目	目 的	方 法	異常値をきたす疾患
PT-INR	●ワルファリン(186頁)などの経口抗凝固薬の治療をモニタリングする。トロンボ試験でも同様の目的を果たす。	●PT測定に用いる試薬の影響を除外し、1を基準値として比で表す。	●先天性第II, VII, X因子欠乏症 ●DIC(176頁) ●ビタミンK欠乏症(155頁) ●ワルファリン内服中 ●肝不全 など
トロンビン時間	●凝固の最終段階であるトロンビン-フィブリノゲン反応の異常をみる。	●血漿に低濃度トロンビン溶液を加えて、フィブリン析出までの時間を測定する。	●無フィブリノゲン血症 など



## 検査による疾患の鑑別

それぞれの検査値をおさえる

### 出血傾向がある疾患の検査値比較

●：正常  
↑：延長・亢進  
↓：減少・低下

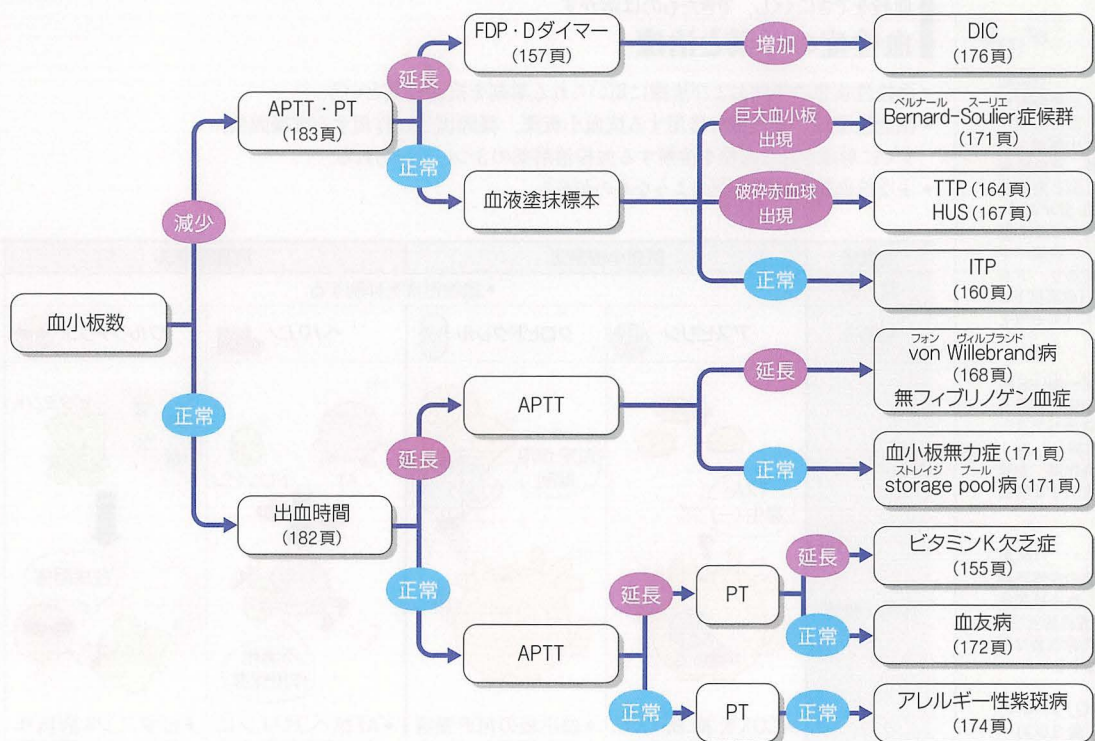
	血小板数	血小板機能	出血時間	APTT	PT	その他特徴的な検査所見
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) (160頁)	↓	●	↑	●	●	● 血小板関連免疫グロブリン G (PAIgG) 陽性 ● 巨核球増加
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (164頁)	↓	↑	↑	●	●	● 破碎赤血球 ● 5徴に伴う異常検査値
溶血性尿毒症症候群 (HUS) (167頁)	↓	↑	↑	●	●	● 破碎赤血球 ● 3徴に伴う異常検査値
フォン・ウィレブランド von Willebrand 病 (168頁)	●	● リストセチン凝集能 ↓	↑	↑	●	● vWF 低下 ● 第Ⅷ因子活性低下
ベルナール・スーリエ Bernard-Soulier 症候群 (171頁)	↓	● リストセチン凝集能 ↓	↑	●	●	● 巨大血小板の出現 ● GPIb/IX欠損
血小板無力症 (Glanzmann 病) (171頁)	●	● ADP 凝集能 ↓ ● エピネフリン凝集能 ↓ ● コラーゲン凝集能 ↓ ● 血餅退縮能 ↓	↑	●	●	● GPIIb/IIIa 欠損
血友病 (172頁)	●	●	●	↑	●	● 第Ⅷ因子低下 (血友病 A) ● 第Ⅸ因子低下 (血友病 B)
アレルギー性紫斑病 (174頁)	●	●	●	●	●	● IgA 上昇 ● Rumpel-Leede 試験陽性
DIC (播種性血管内凝固) (176頁)	↓	● 基礎疾患により様々	↑	↑	↑	● FDP 上昇 ● Dダイマー上昇 ● フィブリノゲン減少 ● 赤沈遅延 ● 破碎赤血球 (約 10%) ● 臓器症状に伴う異常検査値

● 出血傾向：bleeding tendency ● 血小板無力症：thrombasthenia ● リストセチン：ristocetin ● エピネフリン：epinephrin  
● 血友病：hemophilia ● 血餅退縮：clot retraction ● 巨核球：megakaryocyte ● 破碎赤血球：fragmented red cell ● 赤沈：erythrocyte sedimentation rate

フローチャートで考える

## 出血傾向がある疾患の鑑別

- 出血傾向がみられる疾患の鑑別は血液凝固に関連する検査を用いると以下のように行うことができる。



止血機構の異常

止血機構の異常を調べる検査

• フィブリンおよびフィブリノゲン分解産物(FDP) : fibrin and fibrinogen degradation products • 播種性血管内凝固(DIC) : disseminated intravascular coagulation • 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) : thrombotic thrombocytopenic purpura • 溶血性尿毒症症候群(HUS) : hemolytic uremic syndrome • 特発性血小板減少性紫斑病(ITP) : idiopathic thrombocytopenic purpura



# 抗血栓療法

監修  
和田 英夫

## Words & terms

### HIT (186頁)

ヘパリン治療の副作用として、血栓形成に引き続き血小板減少を生じる病態。非免疫機序によるⅠ型と免疫機序によるⅡ型がある。致死的になりうるⅡ型ではヘパリン治療の中止が必須であり、アルガトロバン（合成抗トロンビン薬）による治療を行う。

### シロスタゾール (186頁)

血小板および血管平滑筋のホスホジエステラーゼを阻害し、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用を有する抗血小板薬。

### EPA (186頁)

魚油由来の多価不飽和脂肪酸。血小板凝集抑制、末梢血管拡張、血清脂質代謝改善などの作用を有する。

### 低分子ヘパリン (186頁)

分子量3,000～35,000程度のものが混在している未分画ヘパリンを処理し、平均分子量5,000程度に分画したもの。未分画ヘパリンに比べ出血の副作用が少なく、一般的に単にヘパリンというと、未分画ヘパリンを指すことが多い。





### フォンダパリヌクス (186頁)

第Ⅹa因子を特異的に阻害し、ヘパリンに比べ出血やHITなどの副作用が少ない。

血栓をできにくくし、できたものは溶かす

## 血栓症の予防と治療

- 血栓性疾患の予防および治療に用いられる薬剤を抗血栓薬という。
- 抗血栓薬は、血小板に作用する抗血小板薬、凝固因子に作用する抗凝固薬、すでに形成された血栓を溶解する血栓溶解薬の3つに分けられる。
- 主な抗血栓薬には下記のようなものがある。

治療法	抗血小板療法		抗凝固療法	
目 的	● 血栓形成を抑制する			
薬剤名	アスピリン 	クロピドグレル 	ヘパリン 	ワルファリン 
作用・性質	 <p>● COXを抑制して、血小板内でのTXA<sub>2</sub>産生を阻害する。これにより血小板活性化が抑制される(次項)。</p>	 <p>● 血小板のADP受容体を阻害して、血小板の凝集および放出を抑制する(153頁)。</p>	 <p>● ATがヘパリンによって活性化され、凝固因子不活性化作用を著しく促進させる。</p>	 <p>● ビタミンK拮抗作用により、肝でのビタミンK依存性凝固因子(Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, X)の合成を阻害する(155頁)。</p>
投与法	経口 	経口 	静注、皮下注 	経口 
作用発現	早い(約1時間)	遅い(約24時間)	早い	遅い(4～5日)
持続時間	約1週間(血小板寿命)	約1週間(血小板寿命)	数時間	数日
適 応	<ul style="list-style-type: none"><li>● 虚血性心疾患 (vol.2: 98頁)</li><li>● 脳血管障害</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 脳血管障害</li><li>● 血管内治療が行われる虚血性心疾患</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 血栓塞栓症</li><li>● DIC(176頁)</li><li>● 体外循環装置使用時</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 血栓塞栓症</li><li>● 人工弁置換後</li><li>● 心房細動 (vol.2: 78頁)</li></ul>
副作用	<ul style="list-style-type: none"><li>● 消化性潰瘍</li><li>● 喘息誘発</li><li>● 出血傾向</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● TTP(164頁)</li><li>● 無顆粒球症(55頁)</li><li>● 肝機能障害</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 出血傾向</li><li>● ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 出血傾向</li><li>● 嘔吐、下痢</li><li>● 催奇形性</li></ul>
作用の指標	出血時間(182頁)	出血時間	APTT(183頁)	PT-INR(183頁)
その他の特徴	● 手術などを受ける7日前には服薬を中止する。	● 同様の作用をもつ、チクロピジンより重篤な副作用が少ない。	● ヘパリン作用を速やかに消失させたい場合は、拮抗薬の硫酸プロタミンを静注する。	● 納豆やクロレラはビタミンKを多く含み、ワルファリンに拮抗するため、摂取を控える。
その他の薬剤	● シロスタゾール ● EPA		● 低分子ヘパリン ● フンダパリヌクス	

● 低分子ヘパリンやフォンダパリヌクスはヘパリンと同様、血栓予防薬として使われる。

● 抗血栓療法: antithrombotic therapy ● 抗血小板薬: antiplatelet agent ● 抗凝固薬: anticoagulant ● 血栓溶解薬: thrombolytic agent ● クロピドグレル: clopidogrel ● ウロキナーゼ: urokinase ● 虚血性心疾患: ischemic heart disease ● 心房細動: atrial fibrillation ● 喘息: asthma ● チクロピジン: ticlopidine ● シロスタゾール: cilostazol ● 低分子ヘパリン: low molecular weight heparin ● フォンダパリヌクス: fondaparinux ● アラキドン酸: arachidonic acid

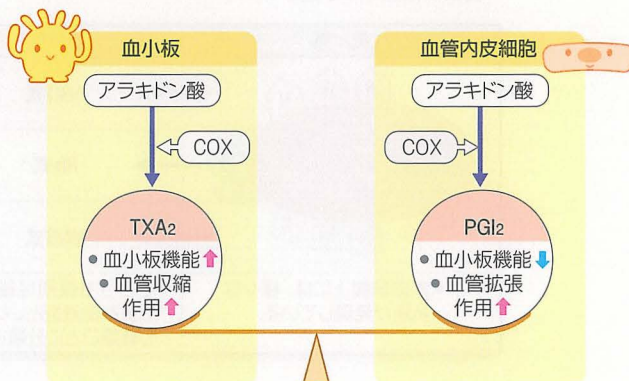


アスピリンは少量投与することで血小板機能を抑える

## アラキドン酸カスケードとアスピリン

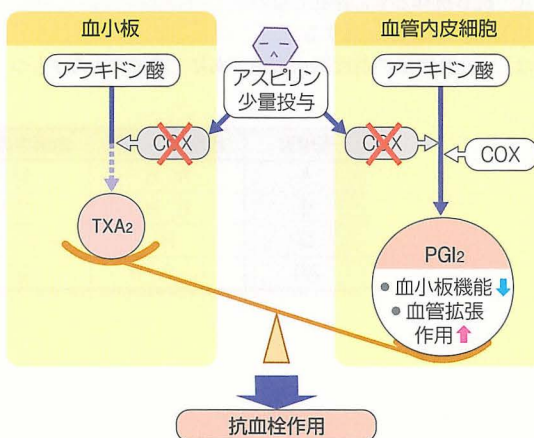
### アラキドン酸カスケード

- 血小板が活性化されると、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離され、シクロオキシゲナーゼ(COX)の働きでトロンボキサン A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)が産生される。TXA<sub>2</sub>は血小板機能の活性化や血管収縮などの作用をもち止血に働く。
- 一方、血管内皮細胞では、同様にアラキドン酸にCOXが作用してプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)が産生される。PGI<sub>2</sub>は血小板機能の抑制や血管拡張などの作用をもちTXA<sub>2</sub>と拮抗的に働く。
- 通常ではTXA<sub>2</sub>とPGI<sub>2</sub>のバランスが保たれているため、適切な大きさの血栓が形成される。



### アスピリンの作用機序

- アスピリンをはじめとするNSAIDsは、COX阻害によりTXA<sub>2</sub>産生を抑え、血小板凝集を抑制する。
- アスピリンは同時にPGI<sub>2</sub>産生も阻害するが(アスピリンジレンマ)、核を有する血管内皮細胞では早期にCOXが新生されPGI<sub>2</sub>産生は回復するため、抗血栓作用を発揮できる。



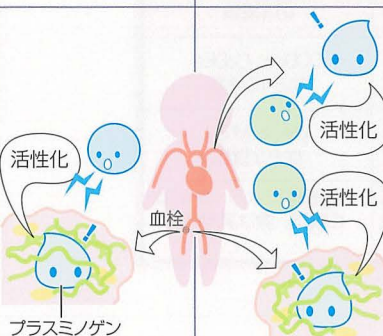
- また、アスピリン少量(100mg/日程度)投与においては、血管内皮細胞のCOXは阻害されにくくPGI<sub>2</sub>産生は抑制されないとされているため、アスピリンの投与は少量とする。

### 線溶療法

- 形成された血栓を溶解する

t-PA

ウロキナーゼ



- フィブリン親和性が高いため、血栓内のプラスミノゲンを効率的に活性化する。
- フィブリン親和性が低いため、血栓内だけでなく血管内のプラスミノゲンも活性化させる。

静注

静注

早い

早い

数分

数十分

- 超急性期脳梗塞(発症後3時間以内)
- 急性心筋梗塞(発症後6時間以内)
- 出血傾向
- ショック
- 過敏症

- 深部静脈血栓症(DVT)
- 肺塞栓症(PE)(vol.4:208頁)
- 出血傾向
- ショック
- 過敏症

FDP, Dダイマー(157頁)

FDP, Dダイマー

- 生体内においては、血管内皮細胞で産生される。
- 生体内においては、主に腎臓で産生され、尿中に存在する。

—



# 血液型

監修  
半田 誠

## 血球のもつ抗原による分類

### 血液型

- 血液型とは、血球のもつ抗原の中で識別可能な遺伝形質を分類したものである。
- 一般に、血液型といえば赤血球の血液型のことを指すが、赤血球以外の血液細胞にも広く存在している。

#### 赤血球の血液型

- 赤血球膜上には、約400種類もの抗原が存在し、それぞれに対応する抗体が反応すると、凝集や溶血をひき起こす。

抗 原	血液型	表現型
	ABO式	O, A, B, AB の4種類
	Rh式	CCDee, CcDEe など18種類
	MNS式	MMss, MNss など9種類
<ul style="list-style-type: none"> <li>●赤血球膜上には、様々な抗原が発現している。</li> <li>●そのうち識別可能な遺伝形質を血液型といい、抗原の種類ごとに分類される。</li> <li>●血液型により、表現型の種類、数は異なる。</li> </ul>		

## A, B, O, AB

### ABO式血液型

- ABO式血液型では、赤血球膜上にA抗原を有するものをA型、B抗原を有するものをB型、A抗原とB抗原のどちらも有するものをAB型とし、O型ではA抗原、B抗原とも存在しない。
- A型血清中には抗B抗体、B型血清中には抗A抗体、O型血清中には抗A・抗B抗体が含まれており、AB型血清中には抗A・抗B抗体ともに存在しない。
- 抗A・抗B抗体はIgMに属する。
- H抗原は、A、B抗原の前段階の抗原であり、全てのものがもつ。O型はH抗原のみを有している。

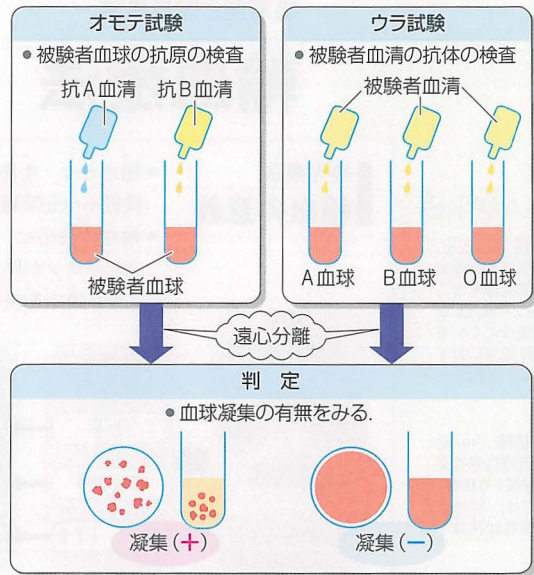
表現型	赤血球の抗原	血清中の抗体	わが国での頻度(%)
A	A, H	抗B	40
B	B, H	抗A	20
O	H	抗A・抗B	30
AB	A, B, H	なし	10

## ABO式血液型の検査 オモテ・ウラ試験

- ABO式血液型の検査には、“オモテ試験”と“ウラ試験”がある。
- オモテ試験とは、被験者赤血球を用いて抗原を調べる検査で、ウラ試験とは、被験者血清を用いて抗体を調べる検査である。
- ある抗原に対して同型の抗体が結合すると、赤血球は凝集する。凝集の有無により、血液型を判定する。

オモテ試験		判 定	ウラ試験		
抗A血清	抗B血清		A血球	B血球	O血球
+	-	A型	-	+	-
-	+	B型	+	-	-
-	-	O型	+	+	-
+	+	AB型	-	-	-

- オモテ・ウラ試験の不一致があった場合、検査の操作法の誤りや、疾患による抗原または抗体の減少、血液型の亜型や変異型の存在などが考えられる。



### 血液型の亜型・変異型の例

	オモテ試験	ウラ試験
A <sub>2</sub>	O型	A型
cisAB	AB型	A型
B <sub>m</sub>	O型	B型

## D抗原が重要 Rh式血液型

- Rh式血液型は多くの抗原を有するが、基本となる抗原は、D、C、c、E、eの5種類である。
- D抗原は最も抗原性が強く臨床的に重要であるため、D抗原を有する場合をRh(+)、有さない場合をRh(-)と分類する。
- わが国でのRh(-)の頻度は0.5%程度である。
- 変異型として、D抗原の抗原性が低下しているD<sup>u</sup>型が存在する。D<sup>u</sup>型は、判定用の抗D血清では凝集しないが、間接Coombs試験(41頁)で凝集する。D<sup>u</sup>型保有者は、供血者の場合はRh(+), 受血者の場合はRh(-)として扱う。

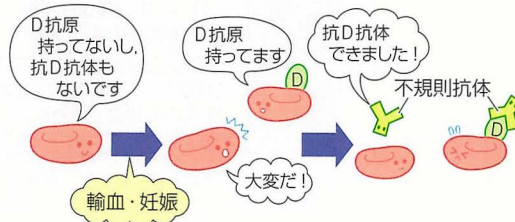
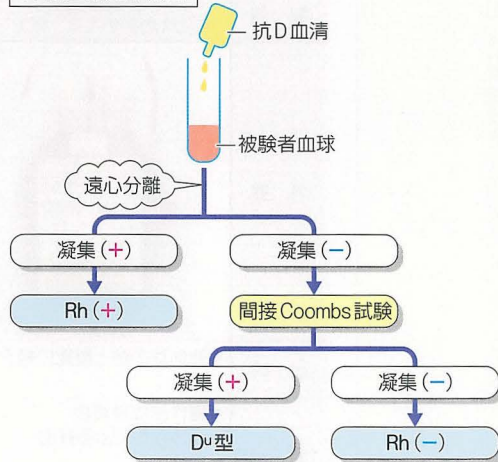
### Rh式血液型不適合妊娠

- Rh式血液型において臨床で最も重要なのは、「Rh式血液型不適合妊娠」である。Rh(-)の妊婦がRh(+)の第1子を出産時に抗D抗体が産生され、Rh(+)の第2子以降の妊娠の際に、胎児に重篤な溶血性疾患をひき起こす(vol.10: 90頁)。

### 不規則抗体

- このように、妊娠や輸血によって抗A、抗B抗体以外に新たに産生される抗体を、**不規則抗体**という。
- 輸血時には、不規則抗体スクリーニングや交差適合試験(191頁)により、不規則抗体の有無をチェックする。

### Rh式血液型の検査





# 輸血療法

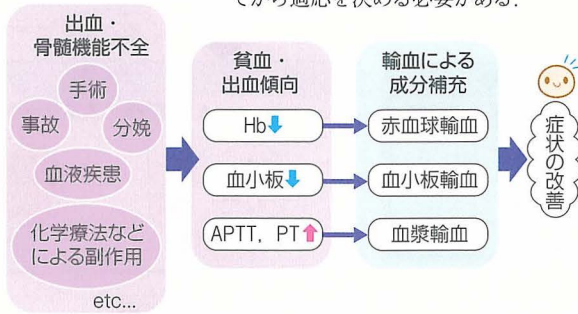
監修  
半田 誠

## Words & terms

**洗浄赤血球** [190頁]  
濃厚赤血球を生理食塩水で3回洗浄することにより、血漿が1/100に減少している製剤。血漿成分に対するアレルギーなどを予防する。

**抗白血球抗体** [194頁]  
白血球表面に存在する抗原を認識する抗体。種類としては、抗HLA抗体や抗顆粒球抗体などがある。

### 補充療法 輸血の意義



#### 輸血トリガー値

●疾患や年齢、症状の有無や程度などにより異なる。

#### 赤血球濃厚液での例

- 血液疾患に伴う貧血  
→Hb7g/dLで輸血考慮
- 慢性出血性貧血  
→Hb6g/dLで輸血考慮
- 急性出血  
→Hb6g/dL以下で輸血はほぼ必須
- 心疾患、肺機能障害  
→Hb10g/dL程度に維持

### 目的によって使い分ける 輸血用血液の種類

- 輸血用血液には、全血製剤と成分製剤がある。
- 全血製剤は、血液に血液保存液を追加しただけのもので、循環血液量を超える出血があった場合には有効であるが、現在はほとんど供給されていない。
- 成分製剤には、赤血球濃厚液、濃厚血小板、新鮮凍結血漿などがある。

製 剤	赤血球製剤 (赤血球濃厚液・LR <sup>*</sup> ; RCC-LR)	血小板製剤 (濃厚血小板; PC)	血漿製剤 (新鮮凍結血漿・LR <sup>*</sup> ; FFP-LR)
外 観	 写真提供：日本赤十字社	 写真提供：日本赤十字社	 写真提供：日本赤十字社
目 的	●赤血球の数と機能の補充	●血小板の数と機能の補充	●出血傾向は正のための凝固因子の補充、血漿因子の補充
適 応	●慢性出血性貧血 ●血液疾患による貧血 ●急性出血 ●周期期の輸血 など	●大量出血 ●DIC ●造血管器疾患 (再生不良性貧血、MDS など) ●血小板減少症 (ITP など)	●TTP ●HUS ●DIC ●肝障害に伴う凝固因子活性低下 ●大量輸血に伴う希釈性凝固障害 など
保 存	4℃で21日間保存可能 (洗浄赤血球は24時間)	20～24℃で採血後4日間 保存可能 (振とう保存)	-20℃以下で約1年間保存可能
注意点	●血漿蛋白質が重大な反応を ひき起こす可能性のある患者 (IgA欠損症、PNHなど)には、 洗浄赤血球を使用する。	●TTPには禁忌。 ●抗HLA抗体により、血小板 輸血不応状態になることが ある。	●融解後3時間以内に使用 する。

<sup>\*</sup>2007年1月より、従来よりPC製造過程で行われていた白血球除去を、RCCやFFPでも行われるようになり、LR (Leukocytes Reduced) と表記されている。

●輸血：blood transfusion ●赤血球濃厚液：red cell concentrate ●濃厚血小板：platelet concentrate ●新鮮凍結血漿：fresh frozen plasma ●洗浄赤血球：washed red cell ●血漿分画製剤：plasma product ●自己血輸血：autotransfusion ●交差適合試験：blood cross-matching procedure ●主試験：major cross-match ●副試験：minor cross-match ●供血者：blood donor ●プロメリン：bromelin



## 蛋白質の分離・精製 血漿分画製剤

- 血漿分画製剤とは、血漿から特定の蛋白質を分離・精製した製剤である。
- 高度に精製されているため、疾患の治療に必要な成分のみを補充することが可能である。
- アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子製剤（各因子に対する濃縮製剤）などがある。

製 剤	アルブミン製剤	免疫グロブリン製剤	凝固因子製剤
目 的	● 低蛋白血症による膠質浸透圧の低下を回復し、循環血漿量を維持する。	● 免疫能異常・低下を改善する。	● 各凝固因子の欠損・異常による血液凝固の異常を改善する。
適 応	● 出血性ショック ● 熱傷 ● 肝硬変に伴う難治性腹水 ● 難治性浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群 など	● 無・低γ-グロブリン血症 ● ITP (160頁) ● 川崎病 ● 重症感染症 など	● 血友病A (第Ⅷ因子) ● 血友病B (第Ⅸ因子) ● von Willebrand病 (第Ⅷ因子) など
保 存	室温、凍結禁	10℃以下、凍結禁	2年間保存可能

## 副作用を回避できる 自己血輸血

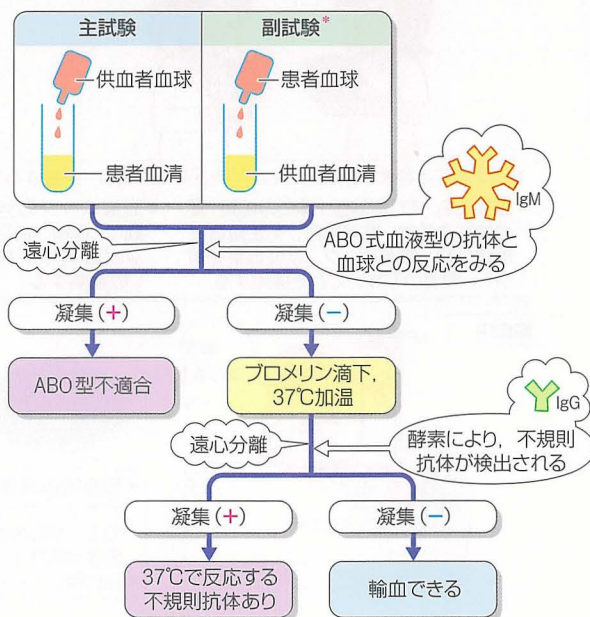
- 自己血輸血とは、手術時に、手術を受ける患者自身の血液を輸血することであり、貯血式、希釈式、回収式の3つの方法がある。
- 自己血輸血により、輸血後感染症や輸血後GVHD (194頁) などの輸血による副作用を回避することができる。
- 近年では、高齢化に伴い輸血用血液の需要は増大する一方で、少子化により献血しやすい若年層が減少し、供給は不足する傾向にある。自己血輸血はその点でも有意義である。

### 自己血輸血の種類

術前貯血式	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術までに十分な貯血期間があって患者の全身状態が良好な場合に、1週間以上の間隔をあけて採血し、保存しておく。</li> <li>● 最も簡便で、広く普及している。</li> </ul>
術前希釈式	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身麻酔下で、手術開始直前に600～1,200mL採血し、等量の代用血漿で置換して体内の血液を希釈する。</li> <li>● 手術中に失われる赤血球量が少なくて済む。</li> </ul>
術中回収式	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 出血量の比較的多い手術において、術中に出血した血液を回収し、患者に戻す方法。</li> <li>● 回収した血液を洗浄する洗浄式と、洗浄しない非洗浄式がある。</li> <li>● 悪性腫瘍の手術では禁忌となる。</li> </ul>

## 輸血できるかを調べる 交差適合試験

- 交差適合試験とは輸血前に行う検査で、主試験と副試験がある。両方とも陰性〔凝集(-)〕で、初めて輸血として使用できる。
- 主試験では患者血清と供血者血球の反応を、副試験では患者血球と供血者血清の反応をみる。
- 交差適合試験の目的は、ABO型の不適合チェックと、37℃で反応する、臨床的に意義のある不規則抗体の検出である。
- ABO式血液型の抗体 (IgM) と比較して大きさの小さい不規則抗体 (IgG) を検出するため、蛋白質分解酵素であるプロメリンを使った検査法が、わが国では多用されている。



\* 供血者の血液について不規則抗体スクリーニングが行われていれば、副試験を省略できる。



## 感染症の予防

### 血清学的スクリーニング検査

- 血液を介する感染症は、輸血により受血者に伝播するため、輸血を行うためには血液検査をする必要がある。
- 現在は献血時のスクリーニングにより、輸血による感染症は非常に少なくなった。
- しかし、献血者がウイルス感染後、抗体が陽転化するまで検査が偽陰性の期間があること (window period) や、未知のウイルスが存在する可能性もあり、100%安全な輸血は存在しない。

#### 供血者に対する検査 (献血時)

一般的な検査	● 血液型検査 (ABO型, Rh型, 不規則抗体) ● 血算検査 ● 生化学検査
抗原抗体検査	● 梅毒血清反応 ● HBs抗原 ● 抗HBs抗体 ● 抗HBc抗体 ● 抗HCV抗体 ● 抗HTLV-1抗体 ● 抗HIV抗体 ● ヒトパルボウイルスB19抗原
核酸増幅検査 (NAT)	● HIV ● HBV ● HCV

#### 受血者に対する検査

一般的な検査	● 血液型検査 (ABO型, Rh型, 不規則抗体)
--------	----------------------------

## 厳重な確認を要する

### 輸血実施時の注意点

- 輸血実施時には、輸血過誤を防ぐために複数回のチェックが必要である。
- 最も重篤な副作用を起こしうる ABO 型不適合輸血は、これらのチェックにより回避しなければならない。

#### 輸血前

血液の保存・保管

- 各種の輸血用血液を、それぞれ適した条件下 (190頁) で保存・保管する。

血液バッグの確認

○山 × 男さん, A型...

○山 × 男さん, A型...

患者の確認

お名前と血液型を教えてください

○山 × 男, A型です

ネームバンド

※以下のことを医療従事者2名で声を出して照合し、記録する。

- 患者氏名・ID、血液型、輸血の種類・量、血液製造番号、有効期限、交差適合試験適合票、血液バッグ、添付伝票を照合し、間違いのないことを確認する。
- 血液バッグの外観に、破損、変色などの異常がないか確認する。

● 患者本人に、名前、血液型を聞く。  
● 患者のネームバンドと、血液バッグの血液型を確認する。  
● 意識のない患者の場合、ベッドサイドでカルテを用いて、医療従事者2名で確認する。

#### 輸血中

異常ありません

患者の観察

- 輸血開始直後に観察される副作用には、アナフィラキシーなど重篤なものが多いので、輸血開始後5分間はベッドサイドで患者を観察する。
- 輸血開始15分後に、再度状態を観察する。

#### 輸血後

- 輸血後も、TRALI (194頁) など重篤な副作用が起こる可能性があるため、注意して状態を観察する。

## 輸血の副作用

溶血性・非溶血性

### 輸血の副作用・合併症

- 輸血の副作用・合併症として、溶血性副作用、非溶血性副作用、感染症がある。
- 溶血性副作用は、主にABO型不適合輸血による血管内溶血である。
- 非溶血性副作用は、主に血漿成分や白血球による免疫学的反応で、発熱、じんま疹、アナフィラキシーショックなどがある。まれに、輸血後移植片対宿主病(輸血後GVHD)、輸血関連急性肺障害(TRALI)などの重篤な副作用が起こりうる。

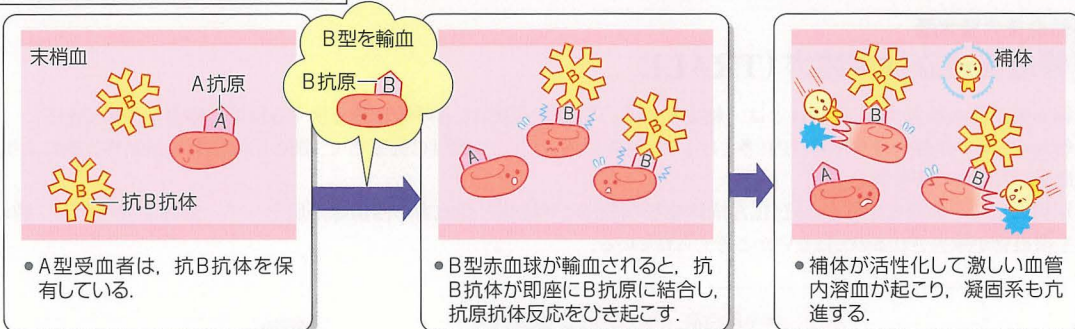
#### 輸血副作用・合併症の種類

溶血性副作用	急性	● ABO型不適合輸血(血管内溶血) など
	遅発性	● Rh型不適合輸血(血管外溶血) など
非溶血性副作用	急性	● 発熱、じんま疹、アナフィラキシーショック(血漿成分や白血球との即時型反応) ● TRALI など
	遅発性	● 輸血後GVHD など
感染症		● 細菌 ● B型、C型肝炎ウイルス ● HIV ● HTLV-1 ● CMV など

### やってはならないヒューマン・エラー ABO型不適合輸血

- ABO型不適合輸血とは、ABO式血液型の異なる、交差適合試験が陽性の血液を誤って輸血してしまうことである。
- 受血者が輸血された血球に対する抗体をもっていた場合、即座に抗原抗体反応を起こし、猛烈に補体が活性化して血管内溶血(36頁)をきたす。
- 赤血球が破壊されることによりDICや腎不全が生じ、対処が遅れると死に至る。

#### A型受血者にB型血液を輸血した場合



#### 症状



- 悪寒、戦慄、嘔吐、胸腹部痛などを初発症状とし、さらにDIC(176頁)による出血傾向や急性腎不全をひき起こす。

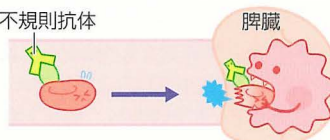
#### 対処と治療

- 不適合輸血が疑われた場合、直ちに輸血を中止し、乳酸リンゲル液などを輸液して利尿を促した後、血液型を再検し、診断確定する。

状態	治療
腎不全完成前	● 利尿薬の投与。
腎不全による無尿	● 血液透析を考慮する。
DIC	● 状況に応じてFFP、PCの投与。
高K血症	● 血液のアルカリ化や、カリウムキレート剤によるK除去を行う。

- Rh式抗体などの不規則抗体による不適合輸血では、主に血管外溶血(36頁)が生じる。不規則抗体に感作された赤血球は、脾臓などに取りこまれ、破壊される。

#### 不規則抗体

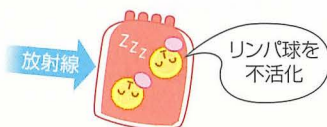




## 供血者リンパ球による攻撃

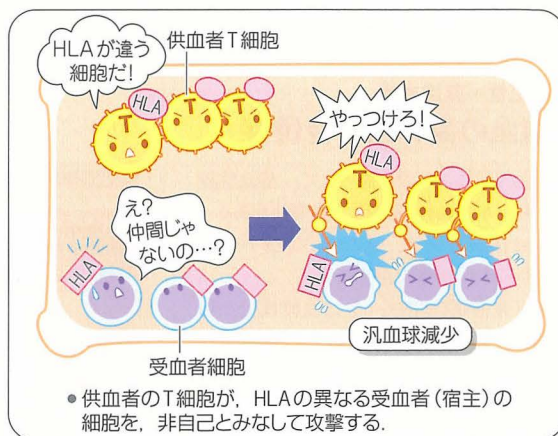
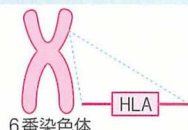
### 輸血後GVHD

- 移植片対宿主病 (GVHD) とは、供血者のT細胞が、受血者 (宿主) の細胞、組織を攻撃することによって重篤な症状をひき起こす疾患である。
- 造血幹細胞移植後のGVHD (146頁) では骨髄が標的臓器になることはないが、輸血後GVHDでは、骨髄をはじめとしてあらゆる臓器が標的となり、急速に進行する**汎血球減少**や**多臓器不全**をきたす。
- 有効な治療法はいまだ確立されておらず、致死性である。
- 輸血用血液への放射線照射が、唯一確実に効果的な予防法である。



#### HLA (ヒト白血球抗原) [147頁]

- HLAとは、ヒトのほぼ全ての有核細胞や血小板に発現しており、非自己を認識する抗原として、最も重要なものの1つである。



- 供血者のT細胞が、HLAの異なる受血者 (宿主) の細胞を、非自己とみなして攻撃する。

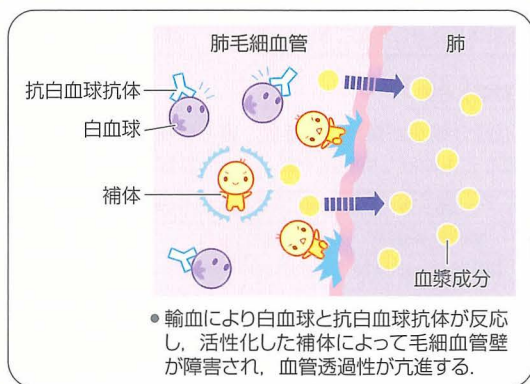


- 供血者T細胞により、全身の臓器が攻撃される。

## 輸血後の肺水腫

### 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

- 輸血関連急性肺障害 (TRALI) とは、輸血後に非心原性肺水腫による呼吸困難を呈する重篤な輸血副作用である。
- 輸血中あるいは輸血後6時間以内 (多くは1～2時間以内) に起こる急性の肺障害で、肺の毛細血管の透過性亢進により、血漿が漏出して肺水腫となる。
- 原因として、供血者が有する抗HLA抗体などの抗白血球抗体と受血者の白血球が反応して、補体が活性化し、肺の毛細血管が障害されるのではないかと考えられている。



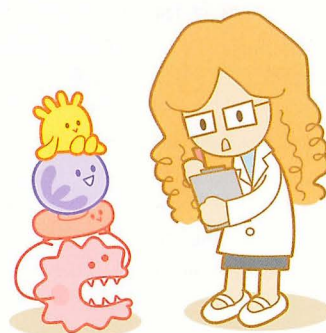
- 輸血により白血球と抗白血球抗体が反応し、活性化した補体によって毛細血管壁が障害され、血管透過性が亢進する。



- 肺水腫により、呼吸困難となる。

#### 治療

- TRALIの治療には、特異的なものではなく、状況に応じて、酸素療法、人工呼吸管理が必要となる。
- 副腎皮質ステロイドが使用されることも多い。
- 利尿剤は、血圧低下などを誘発し、病態を悪化させる危険性があるため、投与すべきではない。





# 和 文 索 引

## あ

アイヴィ法 182  
 アウエル小体 (Auer 小体) 74, 88  
 亜急性連合性脊髄変性症 29  
 悪性高血圧 164  
 悪性貧血 28  
 ——治療 30  
 悪性リンパ腫 40, 65, 119, 144  
 ——白血化 119  
 アグレッシブ・リンフォーマ  
 (aggressive lymphoma) 124  
 アジソン病 (Addison 病) 14, 28  
 アズール顆粒 46, 74, 88, 152  
 アスピリン 186  
 アスピリンジレンマ 187  
 圧迫骨折 136  
 アドリアマイシン (ADR) 83, 120, 134  
 アナフィラクトイド紫斑病 174  
 アネキシン 88, 178  
 亜ヒ酸 88  
 アポトーシス 28, 90, 99, 105  
 アミロイド 138  
 アミロイドーシス 139  
 アミロイド腎 139  
 アモキシシリン 58, 160, 163  
 アラキドン酸 187  
 ——カスケード 187  
 アルガトロバン 186  
 アルカリホスファターゼ (ALP) 46  
 アルキル化薬 81, 83, 98  
 アルキル化薬関連 AML 86  
 アルファ顆粒 152  
 アルブミン製剤 191  
 アレルギー性紫斑病 159, 174, 182, 184, 185  
 アロプリノール 78, 82, 124  
 アン・アーバー分類  
 (Ann Arbor 分類) 122  
 アンチトロンビン (AT) 156  
 アンチトロンビン異常症 (AT 異常症) 159  
 アンチトロンビン製剤 176  
 安定化フィブリン 156, 179  
 アントラサイクリン系 83, 85, 90, 95  
 アンピシリン 58

## い

胃 MALT リンパ腫 126

意義不明の単クローン性  
 γ-グロブリン血症 (MGUS) 139  
 異型リンパ球 57, 58  
 維持・強化療法 79  
 移植関連合併症 145  
 移植後管理 145  
 異食症 23  
 移植片対宿主病 (GVHD) 146  
 移植片対腫瘍効果 (GVT 効果) 146  
 移植片対白血病効果 (GVL 効果) 146  
 胃全摘による貧血 31  
 イダルビシン (IDR) 83, 85  
 一次凝集 170, 182  
 一次止血 151, 152, 153  
 ——検査 182  
 一次線溶 156  
 一次リンパ濾胞 51  
 一過性脳虚血発作 (TIA) 180  
 一酸化窒素 (NO) 150, 153  
 イットリウム 90 124  
 遺伝性球状赤血球症 (HS) 36, 38  
 遺伝性出血性毛細血管拡張症 158  
 イブリットモマブ 125  
 イマチニブ 80, 83, 109  
 インターフェロン α (IFN α) 83, 104  
 インターロイキン (IL) 7  
 インドレント・リンフォーマ  
 (indolent lymphoma) 124

## う

ウイルス感染細胞 51, 53  
 ウイルス関連血球貪食症候群  
 (VAHS) 59  
 ウィルヒョウの三要素 158  
 ウインドウピリオド 192  
 ウラ試験 189  
 ウロキナーゼ 187  
 ウロビリノゲン 37

## え

エコノミークラス症候群 158, 159  
 エステラーゼ 46  
 エステラーゼ染色 73, 74  
 エステラーゼ二重染色 72, 75  
 壊疽性膿皮症 98  
 エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 163

エトボシド (VP16) 83, 125  
 エバンス症候群 (Evans 症候群) 41, 160  
 エピネフリン凝集 170, 182  
 エプスタイン・バーウイルス  
 (EBウイルス) 57, 60, 63  
 エム・ピーク (M peak) 137  
 エム・ボウ (M bow) 137  
 エーラス・ダンロス症候群 158  
 エリスロポエチン (EPO) 7, 10, 112  
 円形分離多核巨核球 100  
 エンドトキシン 178

## お

黄色髄 (脂肪髄) 5, 33  
 黄疸 37  
 オモテ試験 189  
 温式 AIHA 40

## か

外因系 155, 183  
 壊血病 (ビタミン C 欠乏症) 158  
 解糖系 10  
 開放小管系 152  
 カオリン 182  
 芽球 7  
 芽球比率 71  
 核細胞質比 46, 70, 74, 76  
 核糸 8  
 核周囲明庭 135  
 隔世遺伝 173  
 カサバハ・メリット症候群 176  
 加水分解酵素 48  
 家族性 (一次性) HPS 60  
 カタラーゼ 62  
 活性化部分トロンボプラスチン時間  
 (APTT) 169, 172, 181, 183, 186  
 活性酸素 62  
 カッパ鎖 138  
 過粘稠度症候群 136, 141  
 過分葉好中球 30  
 ガベキサート 176  
 鎌状赤血球症 36, 44  
 可溶性 IL-2 受容体 59, 133  
 ガリウムシンチグラフィ 120  
 カリケアマイシン 85  
 顆粒球 46

——形態 8, 46, 47  
 ——種類 46  
 ——異常値と疾患 50  
 ——分化 47  
 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 7, 55, 82, 148  
 顆粒球マクロファージコロニー  
 刺激因子 (GM-CSF) 7  
 カルシウム (Ca<sup>2+</sup>) 154  
 カルジオリピン 180  
 カルボプラチン (CBDCA) 83  
 肝炎後再生不良性貧血 32  
 寛解後療法 79, 85, 95  
 寛解導入療法 79, 85, 95  
 還元ヘモグロビン 14  
 桿状核球 47, 49  
 ——形態 8  
 環状鉄芽球 27, 100  
 間接 Coombs 試験 41  
 間接ビリルビン 37  
 完全寛解 79  
 肝中心静脈閉塞症 (VOD) 84, 144  
 ガンマグロブリン 137, 160  
 寒冷凝集素症 40

## き

偽 Pelger 核異常 100  
 偽性血小板減少症 163  
 寄生虫除去 48  
 偽足 152  
 偽ベルゲル核異常 100  
 救援療法 78  
 吸収不良症候群 22  
 急性 GVHD 146  
 急性巨核芽球性白血病 (AMKL) 75, 86, 115  
 急性骨髓性白血病 (AML) 64, 65, 67, 68, 71, 73, 74, 84, 96, 144  
 急性骨髓単球性白血病  
 (AMMoL) 75, 86  
 急性混合性白血病 86  
 急性腎不全 167  
 急性赤白血病 (AEL, Di Guglielmo 症候群) 75, 86  
 急性前骨髓性白血病 (APL) 74, 86, 88, 178  
 急性単球性白血病 (AMoL) 75, 86  
 急性転化 105  
 ——早期診断基準 107

急性白血病	9, 33, 50, 64, 65, <b>68</b>	クロビドグレル	186	血小板無力症		抗血小板自己抗体	161	
——疫学	69	グロビン	12	153, 159, <b>171</b> , 182, 184, 185		抗血小板療法	110, 116, 180, <b>186</b>	
——症状	69	クロロアセテート	72	血小板輸血	82	抗血栓形成作用	<b>150</b> , 158	
——治療	78	け		血小板由来成長因子 (PDGF)		抗血栓療法	186	
——分類	70				114, <b>152</b>	抗原	51	
急性腹症	174					抗原記憶	51, <b>53</b>	
急性リンパ性白血病 (ALL)			経口鉄剤	22	血漿分画製剤	191	抗原提示作用	50
65, 68, 71, 73, 74, 76, <b>92</b> , 144		軽鎖 (L鎖)	138	血清	3	抗甲状腺薬	55	
急性リンパ性白血病/リンパ芽球性		形質細胞	7, <b>53</b> , 135	血栓傾向	158	後骨髄球	47	
リンパ腫 (ALL/LBL)	94	——腫瘍化	135	血栓形成作用	<b>150</b> , 158	高サイトカイン血症	60	
凝固因子	154	形質細胞骨髄腫		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)		交差適合試験	191	
凝固因子製剤	191		115, 118, <b>134</b> , 144	37, 159, <b>164</b> , 167, 182, 184, 185		好酸球	7, <b>46</b>	
凝固カスケード	<b>155</b> , 183	形態学の完全寛解	79	血栓性臓器障害	177	——形態	8	
凝固阻害因子	156	劇症型抗リン脂質抗体症候群	180	血栓性微小血管障害 (TMA)	167	——数	9	
凝固優位型 (線溶抑制型) DIC		血液	2	血沈	120, <b>138</b> , 176	——機能と役割	48	
178		血液型	188	血島	4	好酸球性肉芽腫	61	
凝集	153	血液凝固	154	血餅	3	抗腫瘍抗生物質	81, <b>83</b>	
凝集誘起物質	170	血液骨髄関門	5, 54	血餅退縮能	182	抗腫瘍作用	50	
胸腺	7	血液濃縮	112	血友病	159, <b>172</b> , 184, 185, 191	合成プロテアーゼ阻害薬	176	
胸腺腫	32	血管外溶血	<b>36</b> , 38, 40, 44, 45	ゲムツマブ・オゾガマイシン (GO)		抗体依存性細胞介在性細胞傷害 作用 (ADCC)	125	
巨核芽球	7	血管内溶血	<b>36</b> , 40, 43, 165, 193		83, <b>85</b>	抗体産生	51, <b>53</b>	
巨核球	7, <b>152</b>	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫		原発性抗リン脂質抗体症候群	180	好中球	7, <b>46</b>	
巨赤芽球	29, <b>30</b> , 100		118	原発性骨髄線維症	113	——核の左方移動	49	
巨赤芽球性貧血	9, 16, 21, <b>28</b> , 33	血球	2	原発性マクログロブリン血症		——機能と役割	48	
——鑑別	30	血球貪食症候群 (HPS)	<b>59</b> , 63	118, 124, 137, <b>140</b>		——形態	8	
——分類	28	血球貪食像	59	こ		——数	9	
拒絶	145	血球貪食リンパ組織球症 (HLH)	59			——分布	49	
巨大vWF	165				高Ca血症	<b>132</b> , 136	好中球アルカリホスファターゼ (NAP)	42, <b>49</b>
巨大顆粒	63	血算 (全血球算定)	9		抗CD20抗体	125	好中球アルカリホスファターゼスコア	43, <b>49</b> , 104, 107, 111, 113, 116
巨大血小板	100, <b>117</b>	血色素	10	抗CD33抗体療法	85	抗白血球抗体	190	
巨大後骨髄球	100	血漿	3	抗EBNA抗体	57, <b>58</b>	紅皮症	127, 130, <b>144</b> , 146	
巨大脾腫	115	血漿交換療法	134, 140, <b>166</b>	抗GPIb/IX抗体	161	高ヒスタミン血症	111	
菌状息肉腫/Sézary症候群	50, 118, 124, <b>127</b>	血漿製剤	190	抗GPIIb/IIIa抗体	161	抗利尿ホルモン製剤	168, <b>172</b>	
<		血漿鉄消失時間 (PIDT)	21	抗HTLV-1抗体	131	抗リン脂質抗体症候群	159, <b>180</b>	
		血小板	3, 7	抗VCA-IgG抗体	57, <b>58</b>	小型球状赤血球	39	
		——形態	8	抗VCA-IgM抗体	57, <b>58</b>	国際病期分類 (ISS)	135	
		——構造	152	好塩基球	7, <b>46</b>	国際予後指標 (IPI)	124	
クームス試験 (Coombs 試験)	41, 189	——数	9	——機能と役割	48	国際予後スコアリングシステム (IPSS)	98	
クッパー細胞 (Kupffer細胞)	50	血小板衛星現象	163	抗がん剤	83	骨髄	5	
クモ膜下腔	95	血小板活性化因子 (PAF)	150	一般的な ——	80	骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (MDS/MPD)	67, 96, <b>97</b>	
クライオセラピー	<b>78</b> , 82	血小板関連免疫グロブリン (PAIgG)	161	——種類	80	骨髄異形成症候群 (MDS)	9, 16, 21, 26, 33, 50, 65, 67, 71, 72, 96, <b>98</b> , 144, 190	
クラドリン	128	血小板機能異常症	171	——副作用	82	骨髄移植	45, 147, <b>148</b>	
クラリスロマイシン	<b>161</b> , 163	血小板凝集能	<b>170</b> , 182	——分子標的薬	80	骨髄芽球	7, <b>47</b>	
グラントマン病	153, 159, <b>171</b> , 182, 184, 185	血小板血栓	<b>164</b> , 165	——ホルモン薬	80	骨髄球	47	
クリオグロブリン	141	血小板製剤	190	後期赤芽球前駆細胞 (CFU-E)	11			
グリコホリン	70	血小板増加症	117	抗凝固療法	176, 180, <b>186</b>			
グリコホリンA	<b>73</b> , 75	血小板第四因子	152	行軍ヘモグロビン尿症	37			
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠 損症 (G6PD欠損症)	36	血小板粘着能	182					
		血小板バロオキシダーゼ染色 (PPO 染色)	70					



骨髓系腫瘍	65, 96	し	循環プール	49, 63	赤芽球	7, 11
——WHO分類	96		上咽頭癌	56, 58	——DNA合成	11
骨髓系マーカー	74	シ	消化管間質腫瘍 (GIST)	104	赤芽球系前駆細胞	11
骨髓腫細胞	135		小球性低色素性貧血	17, 45	赤芽球癆 (PRCA)	16, 21, 35
骨髓腫腎	139	シェーグレン症候群	——鑑別	20	赤色髄	5
骨髓ストロマ細胞	2	シェーンライン・ヘノッホ紫斑病	常染色体優性遺伝	38, 45	赤沈	120, 138, 176
骨髓生検	113	自家移植	常染色体劣性遺伝	32, 36, 44, 63	赤脾髄マクロファージ	50
骨髓穿刺	70, 182	地固め療法	静脈血栓症	181	セザリール症候群	50, 118, 124, 127
骨髓線維症 (MF)	54, 75, 113	色覚異常	静脈洞	5	赤血球	3, 7, 10
——分類	113	シクロオキシゲナーゼ (COX)	小リンパ球性リンパ腫 (SLL)	118, 124, 129	——機能	12
骨髓バンク	149	シクロホスファミド (CPA)	食胞	48	——形態	8, 10
骨髓プール	49	止血機構	シリング試験	31	——構造	10
骨抜き打ち像 (punched out lesion)	61, 136	——異常	シロスタゾール	186	——指数	17
骨融解	61, 135, 136	——異常疾患一覧表	人工弁置換	37	——寿命	10
コマ音	14	止血の流れ	新生児血小板減少症	160	——数	9, 11
コラーゲン凝集	170, 182	試験紙法	新生児溶血性疾患	36, 40	——増殖成熟過程	11
コリプレッサー	88	自己血輸血	真性赤血球増加症 (PV)	49, 65, 110, 115, 117, 159	赤血球製剤	190
混合キメラ	144	自己抗体	腎性貧血	14	赤血球増加症	9
さ		自己複製	新鮮凍結血漿 (FFP)	164, 166, 176, 190	赤血球沈降速度	120, 138, 176
		自己免疫性血小板減少性紫斑病	浸透圧抵抗試験	39	赤血球鉄利用率 (%RCU)	21
サイクリンD1	124	自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)	心房細動	159	赤血球濃厚液 (RCC)	190
		——温式 ——	す		赤血球破碎症候群	37
再生不良性貧血	9, 16, 21, 32, 33, 50, 144, 182, 190	——冷式 ——			赤血球輸血	82
再生不良性貧血-PNH症候群	32, 42	自己溶血試験	スイート症候群	98	赤血球連鎖	142
臍帯血移植	147, 148	支持療法			接触因子活性化物質	182
臍帯血バンク	149	シスプラチン (CDDP)	髄外造血	4, 54, 114	接触相	155
臍帯脱着遅延	63	シタラビン (Ara-C)	髄腔内化学療法	95	絶対的赤血球増加症	112
サイトカイン	144, 178	肢端紅痛症	髄質	51	接着	48
——産生	50	脂肪空洞	髄注療法	95	セロトニン	152
サイトメガロウイルス感染症	56	脂肪髄 (黄色髄)	ストレイジプール病 (storage pool病)	153, 171, 182, 185	セロトニン (5-HT <sub>2</sub> ) 受容体拮抗薬	78, 82
再発	81	若年性骨髄単球性白血病	ストレス性赤血球増加症	112	前期赤芽球前駆細胞 (BFU-E)	11
細胞周期	81	(JMML)	スプーン状爪 (匙状爪)	23, 25	前駆B細胞	52
細胞傷害	51, 53	瀉血	せ		前駆細胞	6
細胞障害性T細胞 (CTL)	53, 63	煮沸法			全血球算定 (CBC)	9
細胞表面マーカー	51, 72, 74, 93	習慣流産	正球性正色素性貧血	17	全血製剤	190
サクシニルCoA	13	重鎖 (H鎖)	成熟B細胞腫瘍	67	前骨髄球	47
匙状爪 (スプーン状爪)	23, 25	重鎖 (H鎖) 病	成熟T・NK細胞腫瘍	67	洗浄赤血球	42, 190
殺菌	48	重症複合免疫不全症	成熟血球	7	前処置	145
殺菌作用	50	羞明	正常クロロン	114	全身性エリテマトーデス (SLE)	14, 41, 113, 180
殺菌能	62	主試験	正常血球の形態	8	全身放射線照射	145
砂糖水試験	43	樹状細胞	正常血球の分化・成熟	6	全トランス型レチノイン酸	90
サラセミア	16, 20, 36, 45	出血傾向	成人T細胞白血病/リンパ腫	64, 118, 124, 130	全脳放射線照射	95
サリドマイド	113, 134	——疾患の鑑別	(ATLL)	64, 118, 124, 130	前白血病状態	99
サルベージ療法	78, 81, 124	——疾患の検査値比較	生着	145	せん妄	164
酸素解離曲線	13	出血時間	生物学的偽陽性	181	線溶系	151, 156
		出血症状	成分製剤	190	線溶優位型DIC	178
		出血性貧血			線溶抑制型 (凝固優位型) DIC	178
		主要塩基性蛋白質 (MBP)			線溶療法	187
		腫瘍崩壊症候群				

<b>そ</b>		多核巨細胞	50	——代謝	18	<b>な</b>	
臓器浸潤		多核赤芽球	100	——体内動態	19	ナイーブB細胞	
造血		ダカルバジン (DTIC)	83, 120	——分布	18	内因系	
造血幹細胞		多血小板血漿	170	——を多く含む食品	25	内因子	
造血幹細胞移植		多剤併用化学療法	79, 80, 85, 130	鉄芽球性貧血	16, 20, 26	ナファモスタット	
98, 109, 130, 144		脱毛症	82	鉄キレート剤	26, 45		
造血器腫瘍		ダナパロイド	176	鉄欠乏性貧血	16, 20, 22, 31, 117		
——WHO分類		多発性骨髄腫	33, 65, 115, 118, 134, 144	鉄動態 (フェロカインेटキス)	21, 24, 27, 31		
造血障害		——原発性マクログロブリン血症	142	鉄飽和率	20	<b>に</b>	
造血の場		との違い	142	デューク法	182	二系統急性白血病	
相互転座		多分化	6	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	172	二次凝集	
相対的赤血球増加症		単芽球	7	電気泳動	134, 137	二次血栓	
早朝褐色尿		単球	7, 46, 50	電顕的MPO陽性	74	二次止血	
総鉄結合能 (TIBC)		——形態	8	伝染性単核 (球) 症	40, 54, 56, 58	——検査	
ソーセージ様怒張		——数	9	<b>と</b>		二次性ITP	
即時型アレルギー		<b>ち</b>		盗汗		二次性抗リン脂質抗体症候群	
続発性血小板減少性紫斑病		チアノーゼ		同系移植		二次性赤血球増加症	
続発性骨髄線維症		チェディアック東症候群		同種移植		二次性貧血	
粟粒結核		チクロピジン		動脈血栓症		二次線溶	
組織因子		中毒顆粒		ドキシソルピシン (DXR)		二重表現型急性白血病	
組織球		腸管出血性大腸菌 (EHEC)		鍍銀染色		二次リンパ濾胞	
組織球および樹状細胞腫瘍		腸重積		特異的エステラーゼ染色		二相性貧血	
組織球増殖症		直接Coombs試験		特殊顆粒		乳頭浮腫	
組織鉄		直接ビリルビン		特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)		ニューモシスチス肺炎	
組織トロポプラスチン		貯蔵鉄		9, 41, 129, 159, 160, 167, 182, 184, 185, 190, 191		尿蛋白の免疫電気泳動	
組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)		チロシンキナーゼ		特発性門脈圧亢進症		<b>ね</b>	
90, 178, 187		<b>つ</b>		ドナート・ランドシュタイナー抗体		ネイダー (nadir)	
<b>た</b>		ツ反陰転化		トポイソメラーゼII阻害薬		ネフローゼ症候群	
第5染色体長腕欠失 (5q-) 98		<b>て</b>		トポイソメラーゼII阻害薬関連AML		粘着能	
第7染色体長腕欠失 (7q-) 98		ディ・グリエルモ症候群		トポイソメラーゼ阻害薬		<b>の</b>	
第7染色体モノソミー (-7) 98		低分子ヘパリン		ドライ タップ (dry tap)		濃厚血小板 (PC)	
第8染色体トリソミー (+8) 98		低分薬好中球		トランスコバラミン		濃染顆粒	
第20染色体長腕欠失 (20q-) 98		低用量アスピリン		トランスフェリン		190	
第VIII因子活性		デーレ小体		トリソミー		152	
第VIII因子製剤		デキサメタゾン (DEX)		トロンビン		<b>は</b>	
第IX因子製剤		デスマプレシン (DDAVP)		トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)		バーキットリンパ腫/白血病	
第XIII因子		鉄		トロンビン時間		58, 76, 93, 118, 124, 127	
ダイヤモンド・ブラックファン貧血		血清鉄 ——		トロンボキサンA <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> )		パーフォリン	
32, 35		組織 ——		トロンボ試験		59	
大球性正色素性		貯蔵 ——		トロンボスポニジン		パーベック顆粒 (Birbeck 顆粒)	
——貧血		ヘモグロビン ——		トロンボポエチン (TPO)		61	
代謝拮抗薬		——吸収, 喪失		トロンボモジュリン		パーミル (%)	
大理石病		——月経		貪食能		2	
大量化学療法		——消化管出血				肺炎球菌ワクチン	
ダウノルビシン (DNR)						160	
ダウン症候群 (Down 症候群)						敗血症	
64, 70, 75						54, 176	
						梅毒血清反応	
						181	
						梅毒トレポネーマ (TP)	
						181	
						ハイドロキシウレア (HU)	
						83, 111, 116	



肺胞マクロファージ	50	ビタミンK 依存因子	155	フォンヴィールブランド因子 (vWF)	150, 153, 164, 169
ハウエル・ジョリー小体	28	ビタミンK 依存性凝固因子	186	フォンヴィールブランド因子切断酵素	165
白赤芽球症	54, 113, 114	ビタミンK 欠乏症	155, 159, 183, 185	フォンヴィールブランド病	153, 159, 168, 173, 182, 184, 185, 191
破骨細胞	50	非定型性慢性骨髓性白血 (aCML)	97	不規則抗体	189
破骨細胞活性化因子 (OAF)	136	脾摘	39, 45, 162	副甲状腺ホルモン関連蛋白	(PTHrP) 130, 132
破砕赤血球	37, 166	ヒトT細胞白血病ウイルス1型	(HTLV-1) 64	副試験	191
播種性血管内凝固 (DIC)	33, 37, 74, 90, 157, 159, 166, 176, 182, 184, 185, 190, 193	非特異的エステラーゼ染色	72	副腎皮質ステロイド	41, 50, 81, 82, 83, 95, 162
バセドウ病 (Basedow 病)	55	ヒト白血球抗原 (HLA)	147, 194	副脾	38
白金製剤	81, 83	ヒトバルボウイルスB19	32, 38	フッ化ソーダ (NaF)	72
白血化	119	ピブカ-II	155	不適合輸血	36, 176, 193
白血球	3, 46	被包化細菌	144	部分トロンボプラスチン	182
——形態	8	非ホジキンリンパ腫	118, 124	不飽和鉄結合能 (UIBC)	20, 24
——種類	46	肥満細胞症	67	ブラインド・ループ症候群	28
——数	9	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	(DLBCL) 118, 124, 126	プラスミンゲン	156
白血球機能異常症	62	標的赤血球 (target cell)	45	プラスミンゲンアクチペーター (PA)	156
白血球増加症	49	表面免疫グロブリン (sIg)	76	インヒビター (PAI)	150, 157, 178
白血球粘着異常 (不全) 症	63	ビリドキシン (Vit.B6)	26	プラスミンゲン異常症	158
白血球細胞	68	ビリベルジン	37	プラスミン	156
白血球裂孔	69, 107	ビリルビン胆石	37, 38	プラスミン・ $\alpha_2$ -PI複合体 (PIC)	179
バッド・キアリ症候群	180	ビルビン酸キナーゼ欠損症	(PK 損症) 36	フラワー・セル	131
バッフィー・コート (buffy coat)	3	ビロリ菌 ( <i>H.pylori</i> )	64, 126, 160	ブランマー・ビンソン症候群	23
バビンスキー反射	28	ビンクリスチン (VCR)	83, 95, 125, 134	フルダラビン	83, 128
ハプトグロビン	36	貧血	9, 14	ブレオマイシン (BLM)	83, 120
ハプロタイプ	144, 147	——胃全摘	31	ブレドニゾロン (PSL)	83, 95, 125, 134
ハム試験 (Ham 試験)	43	——症状	15	フローサイトメトリー	42
汎血球減少	33, 69	——成因	15	プロスタグランジン	153
——をきたす疾患	33	——定義	14	プロスタサイクリン (PGI <sub>2</sub> )	150, 153, 187
伴性劣性遺伝	36, 62, 173	——分類	16	プロテインC	156
ハンター舌炎	29	ビンプラスチン (VLB)	83, 120	プロテインC異常症	159
パンチ症候群	113	貧血	9, 14	プロテインS	154, 156
ハンド・シュレー・クリスチャン病	61	——胃全摘	31	プロテインS異常症	159
		——症状	15	プロトボルフィリン	13
		——成因	15	プロトロンビン	155
		——定義	14	プロトロンビン時間 (PT)	169, 172, 183
		——分類	16	プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	160, 163
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120	プロピルチオウラシル (PTU)	55
		貧血	9, 14	分化誘導療法	74, 83, 90
		——胃全摘	31	分子生物学的完全寛解	79
		——症状	15	分子標的薬	80, 83, 109
		——成因	15	分業核球	47, 49
		——定義	14	——形態	8
		——分類	16	——数	9
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——分類	16		
		ビンプラスチン (VLB)	83, 120		
		貧血	9, 14		
		——胃全摘	31		
		——症状	15		
		——成因	15		
		——定義	14		
		——			

補体依存性細胞傷害作用(CDC)		ミオグロビン	18		リンパ形質細胞性リンパ腫	
	125	マイクログリア	50	ゆ		118, 124, 137, 140
発作性寒冷ヘモグロ빈尿症	40	ミニ移植	149		リンバ系腫瘍	65, 118
発作性夜間ヘモグロ빈尿症(PNH)		未分化急性白血病	86	遊走	リンバ腫関連血球貪食症候群	(LAHS) 59
	33, 36, 42, 49, 190			有毛細胞白血病	リンバ性白血病	119
ボルテゾミブ	134	む		輸血関連急性肺障害(TRLI)	リンバ節	7, 51
ホルモン薬	83				る	
本態性血小板血症(ET)		無胃酸症	28	輸血後GVHD		
	9, 65, 116, 159	無顆粒球症	9, 55, 186	輸血トリガー値		
ま		無菌室	82	輸血療法		
マクロファージ	7, 50, 59	無効造血	27, 29, 31, 45, 99	輸注関連合併(infusionreaction)	ルイ・バー症候群	144
マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)	7	無トランスフェリン血症	18, 20		涙滴赤血球(tear drop cell)	115
末梢血幹細胞移植	147, 148	無フィブリノゲン血症	159, 182, 185,	よ	類白血病反応	49, 54
末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)					ループスアンチコアグラント(LA)	181
	118, 127	め		溶血性尿毒症候群(HUS)	ルーベ利尿薬	130, 134
マラリア	44, 115	メイ・ギムザ染色			ルンベル・レーデ試験	174, 182
マロリー・ワイス症候群	14	(May-Giemsa 染色)	70, 74	溶血性贫血	れ	
慢性GVHD	146	メチマンゾール(MMI)	55			
慢性型ITP	161	メチルプレドニゾン(mPSL)		尿酸	レイノー現象	140
慢性活動性EBウイルス感染症	56		83, 125	尿酸欠乏性贫血	レチノイン酸	88
慢性骨髓性白血病(CML)	9, 50,	メトレキサート(MTX)	83, 95	溶連菌	レチノイン酸症候群	83, 91
	54, 64, 65, 69, 104, 115, 117, 144	メモリーB細胞	53	予後因子	レテラー・ジューヴェ病	
——急性転化	49, 105	メルファラン(L-PAM)	83, 134	ら	(Lettere-Siwe 病)	61
慢性骨髓増殖性疾患(CMPD)		免疫グロブリン	135, 138, 160		レトロウィルス	130
	50, 64, 65, 67, 96, 102	——A(IgA)	174	ライソゾーム	ろ	
——WHO類	102	——E(IgE)	48	ラムダ鎖		
慢性骨髓単球性白血病(CMML)		——M(IgM)	140	卵黄囊	ロペラミド	78, 82
	97, 101	免疫グロブリン製剤	191	ランゲルハンス細胞	濾胞性リンパ腫(FL)	118, 124, 126
慢性疾患に伴う貧血(ACD)		免疫グロブリン大量療法	162	(LCH)	ロンベルグ徴候	28
	16, 20, 25	免疫電気泳動	137, 138	ランデュ・オスラー・ウェーバー症候群	わ	
慢性特発性骨髄線維症(CIMF)		尿の ——	138			
	49, 54, 65, 113, 117	免疫不全症関連リンパ増殖症	67	り		
慢性肉芽腫症	62, 144	も			ウルデンストロームマクログロブリン血症	140
慢性リンパ性白血病(PLL)				リード・スタンバーグ細胞	ワルファリン	155, 180, 183, 186
	40, 64, 128	盲管症候群	28	リストセチン		
慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(PLL/SLL)	118	毛細血管拡張性失調症	144	リストセチン凝集		169, 170, 182
mantle細胞リンパ腫(MCL)		網赤血球	7, 11, 37	リグチーム		70, 75
	118, 126	——形態	11	リツキシマブ		80, 83, 125
み		——数	9, 11	リヒター症候群		128
ミエロペロオキシダーゼ(MPO)		モノソミー	98	リプレスサー		88
	46, 71	モルトリンパ腫(MALTリンパ腫)		硫酸プロタミン		186
ミエロペロオキシダーゼ(MPO)欠損症	63		64, 118, 124, 126	リン脂質		155
ミエロペロオキシダーゼ(MPO)染色	71, 73, 74	や		リン芽球		7
				リン芽球性リンパ腫(LBL)		71, 94, 124
		薬剤性無顆粒球症	55	リンパ球		9, 46, 51
		薬剤起因性免疫性溶血性贫血	40	——形態		8
				リンパ形質細胞様細胞		140



記号・数字

%RCU (赤血球鉄利用率)	21
‰ (パーミル)	2
11q23 (MLL) 異常	85, 86
2, 3-DPG	10, 13
21トリソミー	70
22 番染色体	92, 108
5q-症候群	101
90Y	124
9 番染色体	92, 108

ギリシャ文字

$\alpha$ 2-PI ( $\alpha$ 2 プラスミンインヒビター)	157
$\alpha$ 2-PI 異常症	159
$\alpha$ 2 プラスミンインヒビター ( $\alpha$ 2-PI)	157
$\alpha$ 顆粒	152
$\alpha$ -ナフチルブチレート	72
$\beta$ 2 インテグリン	63
$\beta$ 2 グリコプロテイン	180
$\beta$ 2 ミクログロブリン	134
$\beta$ トロポグロブリン ( $\beta$ TG)	152
$\gamma$ -グロブリン	137, 160
$\gamma$ -グロブリン大量療法 (IVIG)	162
$\delta$ -アミノレブリン酸 ( $\delta$ -ALA)	13
$\kappa$ 鎖	138
$\lambda$ 鎖	138

A

ABO 型不適合輸血	36, 193
ABO 式血液型	188
ABVD 療法	120
ACD (慢性疾患に伴う貧血)	16, 20, 25
aCML (非定型慢性骨髄性白血病)	97
ADAMTS13 (vWF 切断酵素)	165
ADCC (抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用)	125
Addison 病	14
ADP	152, 186
ADPase	153
ADP 凝集	170, 182
ADR (アドリアマイシン)	83, 120, 134
AEL (急性赤白血病)	75, 86

aggressive lymphoma	124
AIHA (自己免疫性溶血性貧血)	36, 40, 129
ALL (急性リンパ性白血病)	65, 68, 71, 73, 74, 76, 92, 144
— FAB 分類	76
— WHO 分類	93
ALL/LBL (急性リンパ性白血病/リンパ芽球形リンパ腫)	94
ALP (アルカリホスファターゼ)	46
AL アミロイドーシス	139
AMKL (急性巨核芽球形白血病)	75, 86, 115
AML (急性骨髄性白血病)	64, 65, 67, 68, 71, 73, 74, 84, 96, 144
— FAB 分類	74
— WHO 分類	86
AML1/ETO 遺伝子	74, 86
AMMoL (急性骨髄単球性白血病)	75, 86
AMoL (急性単球性白血病)	75, 86
Ann Arbor 分類	122
APL (急性前骨髄球性白血病)	74, 86, 88, 176
APL 細胞	178
APL 分化症候群	91
APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)	169, 172, 181, 183, 186
Ara-C (シタラビン)	83, 85, 90, 95, 125
Ara-C 大量療法	85
AT (アンチトロンピン)	156
ATLL (成人 T 細胞白血病/リンパ腫)	64, 118, 124, 130
ATRA	74, 80, 83, 90
AT 異常症 (アンチトロンピン異常症)	159
Auer 小体 (アウエル小体)	74, 88

B

Babinski 反射	28
B-ALL/LBL (B 前駆細胞リンパ芽球形白血病/リンパ腫)	65, 93, 118
Banti 症候群	113
Basedow 病 (バセドウ病)	55
BCR/ABL 遺伝子	76, 102, 108
BCR/ABL チロシンキナーゼ	83, 108

Bence-Jones 蛋白	138
Bernard-Soulier 症候群	153, 159, 171, 184, 185
BFU-E (前期赤芽球前駆細胞)	11
Binet 分類	128
Birbeck 顆粒 (バーベック顆粒)	61
blind loop 症候群	28
BLM (ブレオマイシン)	83, 120
Budd-Chiari 症候群	180
buffy coat	3
Burkitt リンパ腫/白血病	58, 76, 93, 118, 124, 127
B および T 前駆細胞の腫瘍	67
B 細胞	7, 46, 51, 52
B 細胞腫瘍	118
B 症状	121
B 前駆細胞リンパ芽球形白血病/リンパ腫 (B-ALL/LBL)	65, 93, 118

C

Ca <sup>2+</sup> (カルシウム)	154
calicheamicin	85
CBC (全血球算定)	9
CBDCA (カルボプラチン)	83
CD	51
— 1a	61
— 3	52
— 4	52, 132
— 5	129
— 8	52
— 13	72
— 19	52
— 20	51, 52, 83, 125
— 21	57
— 25	133
— 33	72, 83, 85
— 38	134
— 41	72, 75
— 55	43
— 59	43
— 61	72, 75
— 138	134

CDC (補体依存性細胞傷害作用)	125
CDDP (シスプラチン)	83, 125
CFU-E (後期赤芽球前駆細胞)	11
Chédiak-Higashi 症候群	63, 144
CHOP 療法	125
CIMF (慢性特発性骨髄線維症)	49, 54, 65, 113, 117

CLL (慢性リンパ性白血病)	40, 64, 128
CLL/SLL (慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫)	118, 129
CML (慢性骨髄性白血病)	9, 50, 54, 64, 65, 69, 104, 115, 117, 144
— 急性転化	49, 105
— 慢性期	49
CMML (慢性骨髄単球性白血病)	97, 101
CMPD (慢性骨髄増殖性疾患)	50, 64, 65, 67, 96, 102
C-MYC 遺伝子	76, 127
Coombs 試験 (クームス試験)	41, 189
COX (シクロオキシゲナーゼ)	187
CPA (シクロホスファミド)	83, 95, 125
CRAB	136
CTL (細胞傷害性 T 細胞)	53, 63

D

D.L 抗体	40
DDAVP (デスマプレシン)	168, 172
DEX (デキサメタゾン)	83
Di Guglielmo 症候群	75, 86
Diamond-Blackfan 貧血	32, 35
DIC (播種性血管内凝固)	33, 37, 74, 90, 157, 159, 166, 167, 176, 182, 184, 185, 186, 190, 193
DLBCL (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)	118, 124, 126
DNR (ダウノルビシン)	83, 85, 95
Down 症候群 (ダウン症候群)	64, 70, 75
dry tap (ドライ タップ)	107, 113, 129
DTIC (ダカルバジン)	83, 120
Duchenne 型筋ジストロフィー	172
Duke 法	182
DXR (ドキソルビシン)	83, 95, 125
D 抗原	189
D ダイマー	157, 179, 187
D ダイマー / FDP 比	179
D 分画	157

E

EBV 抗原	57
EB ウイルス (エプスタイン・バーウイルス)	57, 60, 63
EB ウイルス関連疾患	58





