

高齢者の貧血

～血液のがんが隠れているかも!?!～



2017/9/30 岡山医療センター 血液内科
牧田 雅典

1. 血を造る(造血)仕組み
2. 貧血について
3. 血液のがんについて



1.血を造る(造血)仕組み

2.貧血について

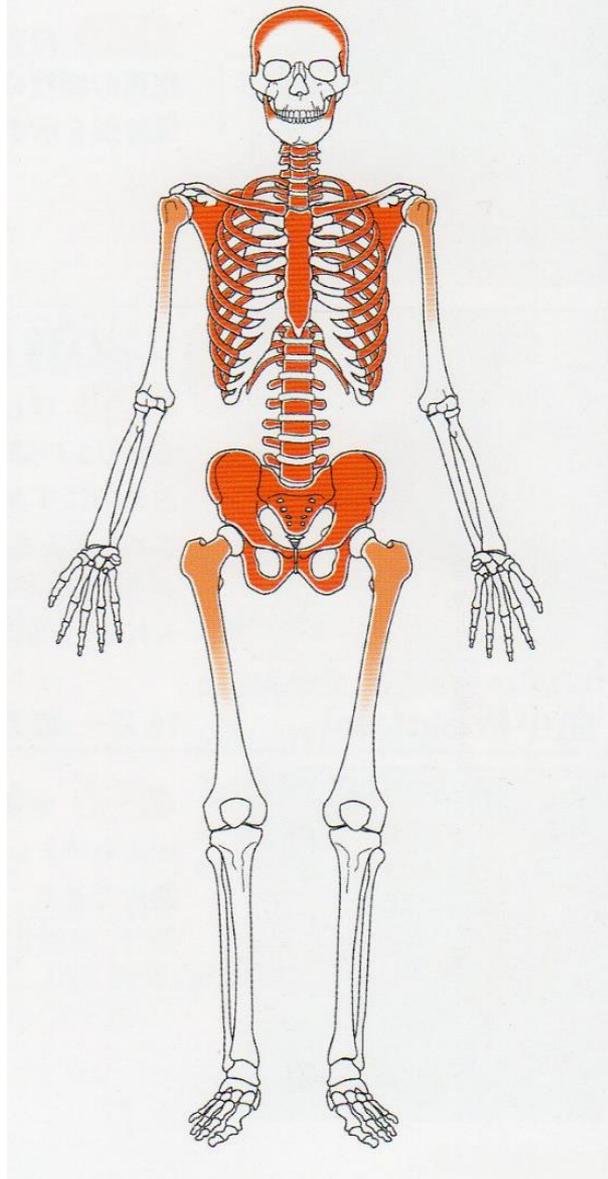
3.血液のがんについて



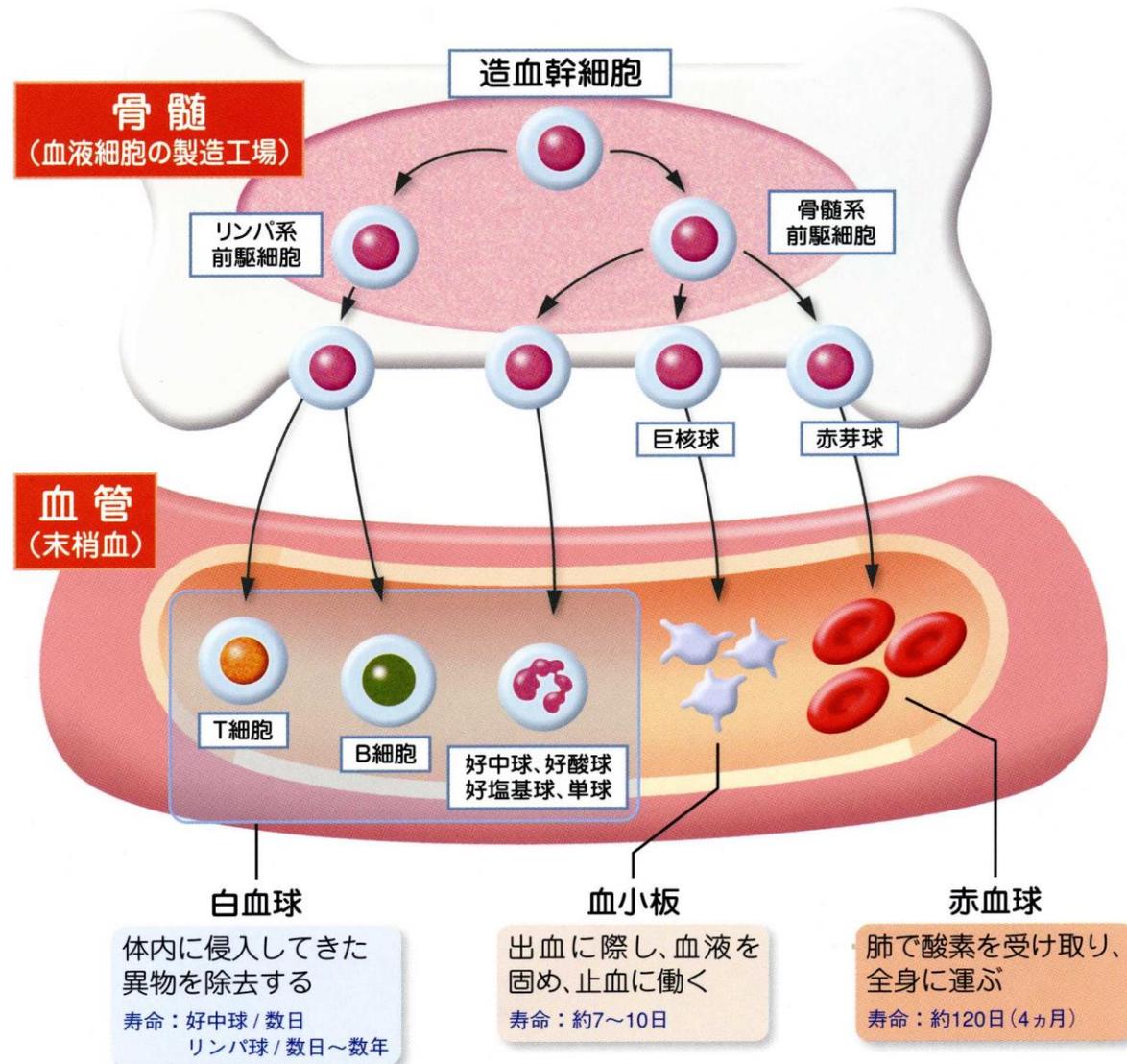
造血の仕組み

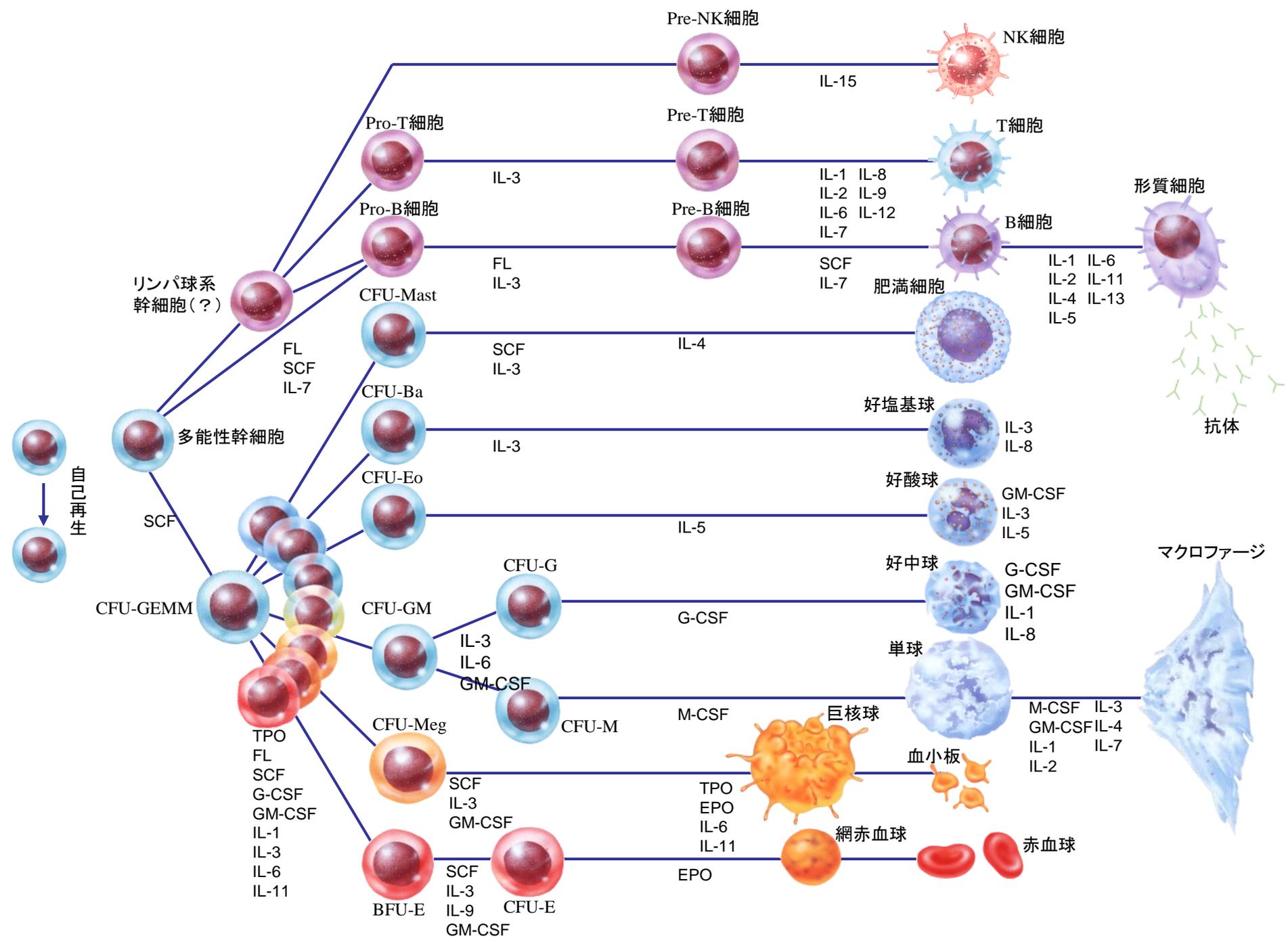
- 新しい血液は骨の中(骨髄)で造られる。
- すべての血液(細胞)は1つの細胞(造血幹細胞)から造られる。

新しい血液は骨の中(骨髄)で造られる。

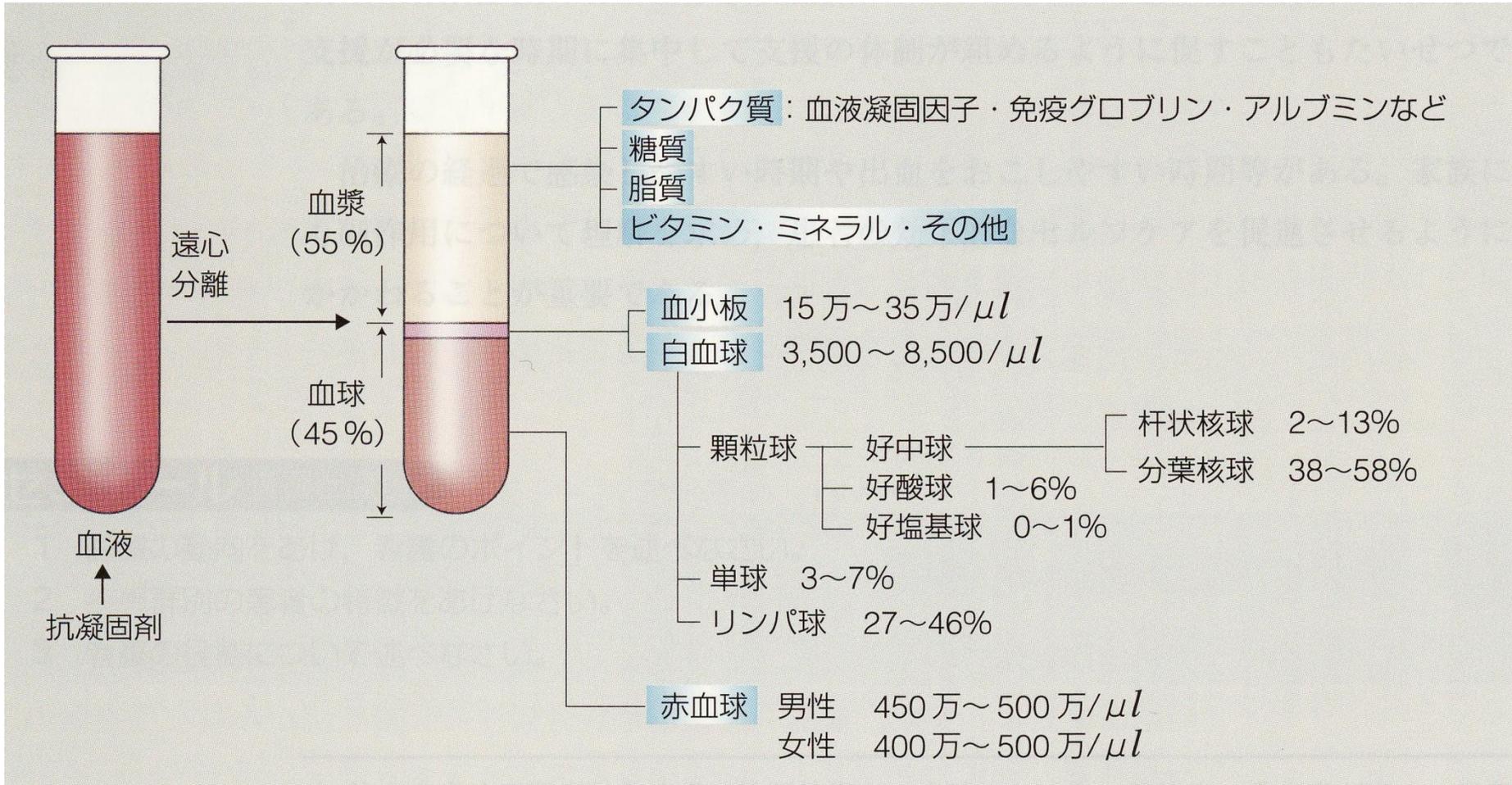


すべての血液(細胞)は1つの細胞(造血幹細胞)から造られる。

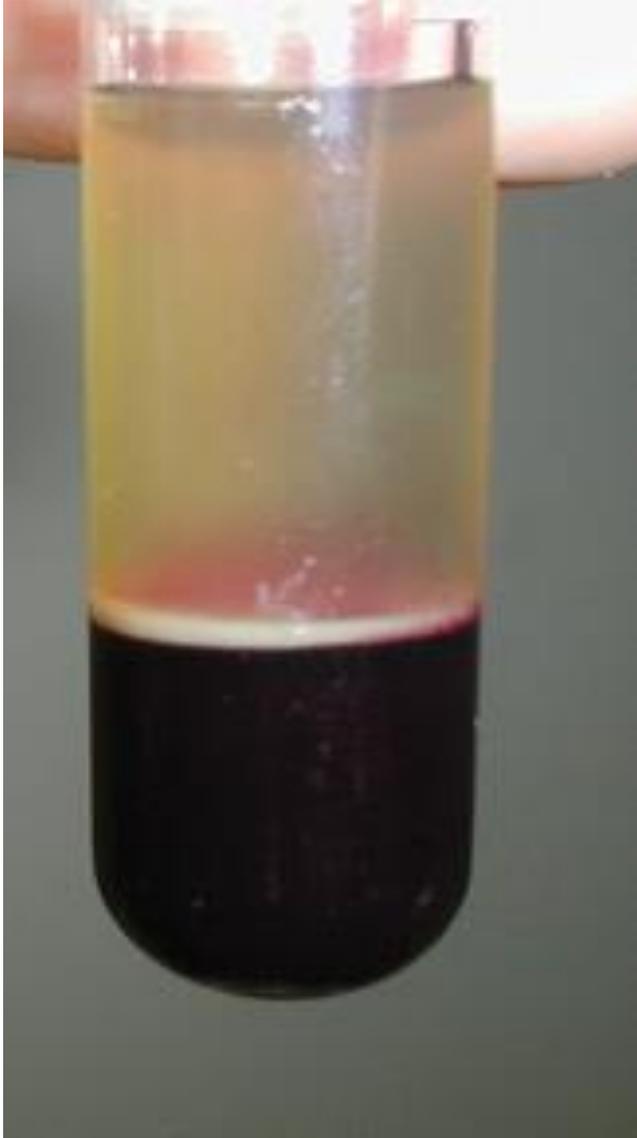




血液の成分



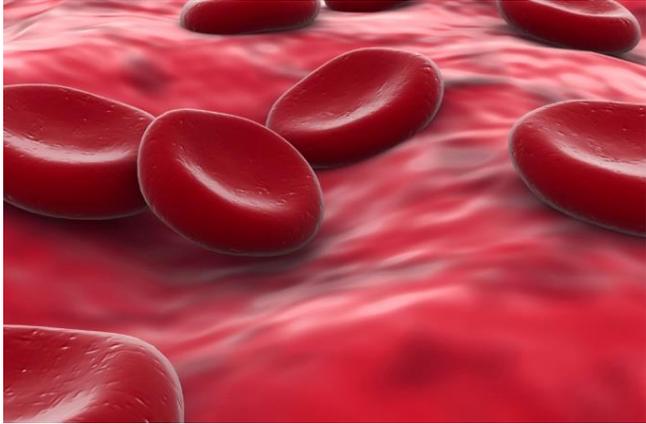
ちなみにこれは??



白血病患者の血漿



赤血球



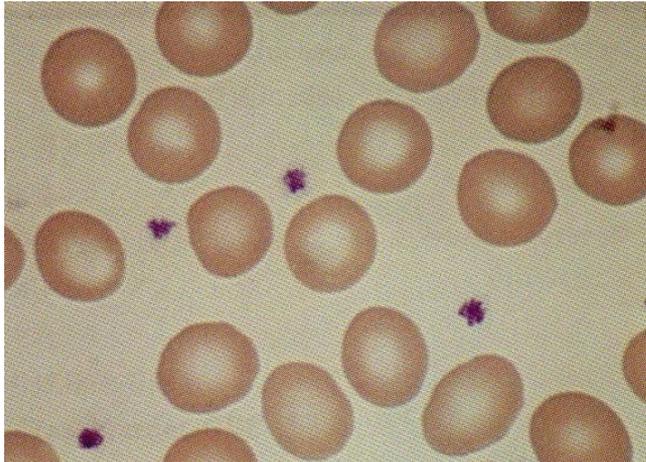
◆ 性状

直径7~8 μm 、厚さ2 μm 、中央部がくぼんだ円盤状の細胞。

核はなく、ヘモグロビンというタンパク質を有する。

赤血球の寿命は約120日

寿命を終えると、主に脾臓で処理される。



◆ 機能

ヘモグロビンの鉄分子に酸素が結合し、肺から全身の組織に酸素を供給する。

1. 血を造る(造血)仕組み
2. 貧血について
3. 血液のがんについて



貧血の定義

血液中のヘモグロビン濃度、赤血球数など、が基準値未満に低下した状態である。血液単位容積中のヘモグロビン濃度の低下を貧血とすることができる。

ヘモグロビン濃度 (g/dL)	対象者
< 11	乳幼児、妊婦、高齢者
< 12	学童、成人女性
< 13	新生児、成人男性

(WHOによる基準)

末梢血検査(血球計算、血算)

WBC	白血球	/ μ L
St	杆状好中球	%
Seg	分節好中球	%
Ly	リンパ球	%
Mo	単球	%
Eo	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球	/ μ L
Hb	血色素	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
MCV	平均赤血球容積	fL
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量	pg
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度	%
Plt	血小板	/ μ L
Ret	網赤血球	%

貧血を起こす病気(病態生理学的な分類)

I. 赤血球産生の低下

(1) エリスロポエチン産生低下

慢性腎不全、低栄養、甲状腺機能低下症

(2) 骨髄不全

再生不良性貧血(先天性: Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群 後天性: 放射線被曝、薬剤、化学物質、アルコール、ウイルス、自己免疫性、妊娠、発作性夜間血色素尿症、anorexia nervosa)、赤芽球癆(先天性: Diamond-Blackfan貧血 後天性: 胸腺腫、悪性リンパ腫、その他の自己免疫疾患、parvovirus B19)、骨髄癆(白血病、骨髄腫、骨髄腫、マクログロブリン血症、組織壊死症候群、転移性腫瘍、骨髄線維腫、大腸癌、骨肉腫)

II. 赤血球成熟障害

(1) 赤芽球の核成熟障害(赤芽球性貧血)

ビタミンB12欠乏(先天性障害: 吸収、輸送あるいは代謝障害 後天性障害: 悪性貧血、小腸疾患、食事による欠乏)、葉酸欠乏(先天性障害: 吸収あるいは代謝 後天性障害: 食事による欠乏、小腸疾患、需要の増加[妊娠、溶血]、薬剤[メトトレキサート、トリメトプリム])、その他(オロチン酸尿症、骨髄異形成、赤白血病、ビタミンB1反応性貧血、ビタミンB6反応性貧血)

(2) 赤芽球の細胞質成熟障害

鉄欠乏性貧血(食事性の欠乏、需要の増大[成長、妊娠]、慢性出血[消化管、泌尿生殖器]、鉄の利用障害[慢性感染症、慢性疾患に伴う貧血、悪性腫瘍]、グロビン合成障害(サラセミア)、鉄芽球性貧血(先天性 後天性: アルコール、骨髄異形成、薬剤、鉛中毒)

III. 溶血性貧血

(1) 赤血球外の異常

抗体によるもの(自己免疫性溶血性貧血、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、新生児同種免疫、輸血反応)、重症熱傷、血管障害(大血管[弁置換、グラフト置換、大動脈狭窄・逆流]、小血管[播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症性症候群、子癇、多発動脈炎、急性糸球体腎炎、悪性高血圧、同種移植片拒絶、癌の多発転移[リケッチア病]、動脈奇形[Kasabach-Merritt症候群、血管内皮腫]、薬剤[マイトマイシンC、シクロスポリン]、機械的障害(循環ヘモグロビン尿症、心肺バイパス)、浸透圧性溶血、感染症(赤血球への寄生虫)

(2) 赤血球内の異常

赤血球膜の異常(遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、発作性夜間血色素尿症、遺伝性口唇赤血球症、骨髄および肝赤芽球性ポルフィリン症、ビタミンE欠乏症、ペータリポ蛋白欠損症)、ヘモグロビン異常(不安定ヘモグロビン、サラセミア症候群)、赤血球代謝異常

IV. 脾機能亢進症

V. 血球貪食症候群

VI. 出血

(三輪血液病学第3版より一部抜粋)

貧血を2つに分ける！

血を造る材料がない貧血

と

血を造る材料がある貧血

実際に医者がよく診る貧血を起こす病気

鉄欠乏性貧血

出血する病気（胃潰瘍や消化器のがん、腎・膀胱のがん、子宮がんなど）

血液のがん（骨髄異形成症候群、白血病、リンパ腫、骨髄腫）

ビタミン欠乏性貧血

溶血性貧血（自己免疫性）

再生不良性貧血

実際に医者がよく診る貧血を起こす病気

鉄欠乏性貧血

出血する病気（胃潰瘍や消化器のがん、腎・膀胱のがん、子宮がんなど）

血液のがん（骨髄異形成症候群、白血病、リンパ腫、骨髄腫）

ビタミン欠乏性貧血

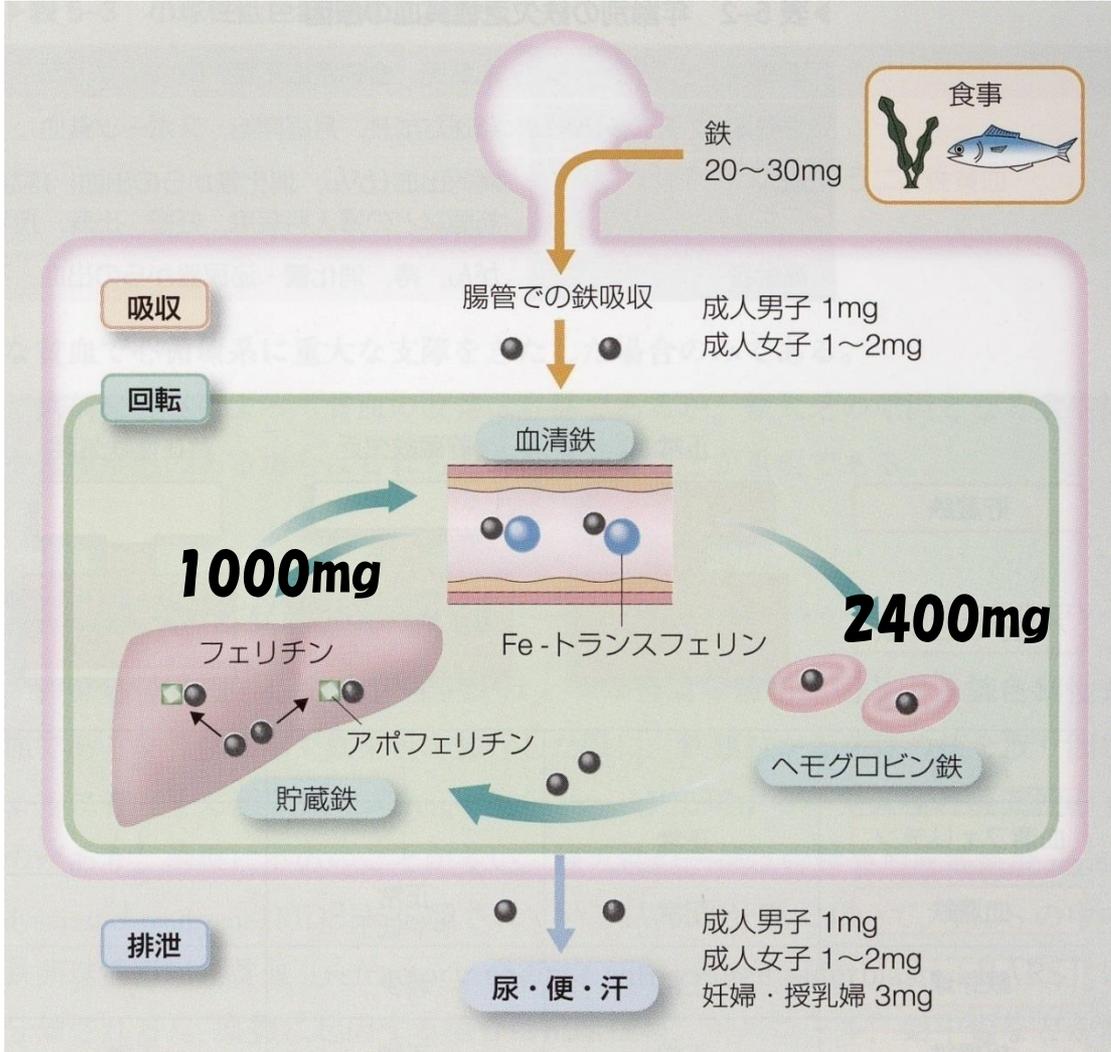
溶血性貧血（自己免疫性）

再生不良性貧血

鉄欠乏性貧血

- ◆ヘモグロビン合成に必要な生体内の鉄が不足するために生じる貧血である。
- ◆鉄欠乏性貧血は世界でもっとも頻度の高い貧血であり、日本人女性では8～10%の罹患率があるといわれ、なかでも月経のある女性での頻度は高い。一方、成人男性では2%以下と少ない。

鉄の動態(1日当たり)



鉄の1日必要量は1mgであり、これは尿・便・汗から排泄される1日量を補う量である。食事に含まれる鉄は1日平均20~30mgであり、その5~10%が十二指腸から空腸上部で吸収される。

食品100g中の鉄含有量(mg)

鉄分の多い食品ベスト32 (水分が40%以上)

(水分が40%未満のベスト8)

豚肉(レバー)	13.0	ほや	5.7	かも	4.3	のりのつくだ煮	3.6	あおのり(乾)	74.8
鶏肉(レバー)	9.0	あゆ(焼)	5.5	米みそ/赤	4.3	コンビーフ缶	3.5	ひじき(乾)	55.0
レバーペースト	7.7	しじみ	5.3	油揚げ	4.2	豚肉(はつ)	3.5	きくらげ(乾)	35.2
パセリ	7.5	鶏肉(はつ)	5.1	米みそ/白	4.0	いがい	3.5	あさりの佃煮	18.8
はまぐりの佃煮	7.2	あかがい	5.0	牛肉(レバー)	4.0	米みそ/甘みそ	3.4	煮干し	18.0
牛肉(センマイ)	6.8	うなぎの肝	4.6	あさり	3.8	つまみ菜(生)	3.3	抹茶(粉)	17.0
豆みそ	6.8	いわし(丸干)	4.4	ゆば(生)	3.6	納豆	3.3	干しえび	15.1
たまごの卵黄	6.0	ほっき貝	4.4	がんもどき	3.6	みる貝	3.3	ピュアココア(粉)	14.0

CO-OP

きりくち

ひじき

国産素材

国産芽ひじき使用

ひじき

ドライパック

加熱済だから簡単に料理に使えて便利。
煮物やサラダにも。

コップの
かんたん
レシピ
クックパッドで
コップ検索



そのまま
でも
召し上がれ
ます

50g





= 100g

貧血の一般症状

1. 赤血球量の減少によるもの

顔面蒼白(黄色人種ではしばしば黄色っぽく見える)
起立性低血圧、浮腫

2. 酸素供給不足によるもの

脳神経系: 頭痛、めまい、失神、耳鳴り、易疲労感
心筋: 狭心症発作
骨格筋: 間欠性跛行、こむらがえり

3. 代償機序によるもの

心拍出量増加: 機能性心雑音
脈拍数増加: 動機
呼吸数増加: 息切れ

貧血の症状(しんどさ)



Q.この症状の違いはヘモグロビン値によるもの
なのでしょうか？

貧血の症状(しんどさ)

A. いいえ、貧血の**進行速度**です。



慢性

鉄欠乏性貧血
ビタミン欠乏性貧血
骨髄異形成症候群

再生不良性貧血
溶血性貧血

急性

出血する病気
血液のがん

開業医の先生へのメッセージ

◆貧血でしんどそうな人は、早めに専門機関へ紹介するのが無難だと思います（早急に治療が必要、特に出血症状もある場合）。

◆元気な人は慢性貧血であり、まずは鉄・ビタミンB12あるいは葉酸欠乏が考えられます。血液のがんでは**骨髄異形成症候群**が最も疑わしいです。



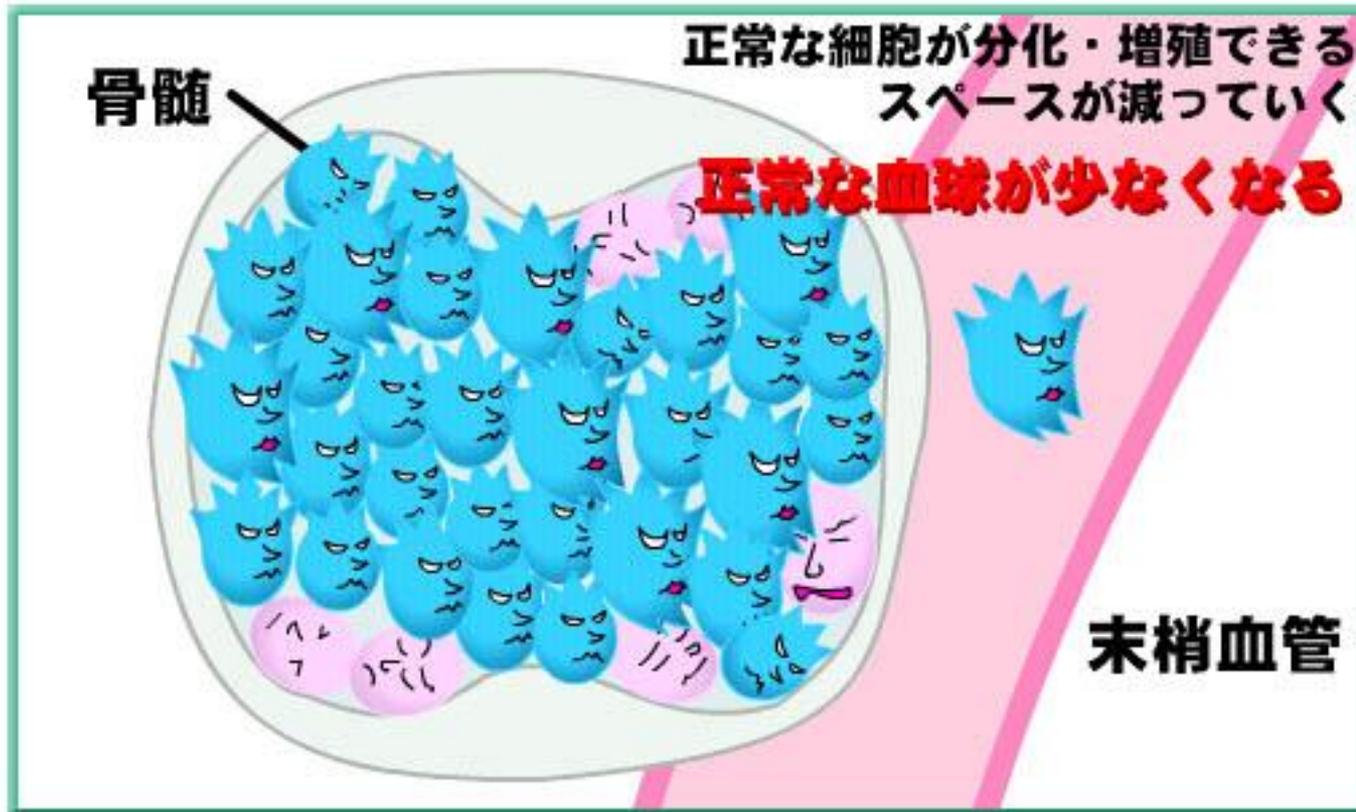
1. 血を造る(造血)仕組み
2. 貧血について
3. **血液のがんについて**



血液のがんで一番に思い浮かぶのは……??

やはり白血病！？

急性白血病(*acute leukemia*)



急性白血病の症状

正常な血液が造れなくなる



正常な血液細胞が不足する

● 赤血球の減少



貧血

めまい、だるさ
動悸、息切れなどの
症状が出る。

● 白血球の減少



感染に伴う発熱

感染が起こりやすくなり
発熱を伴う。

● 血小板の減少



出血傾向

血が止まりにくくなったり
出血しやすくなる。

血液の流れによって
白血病が全身に
拡がる

● 白血病細胞が
様々な臓器に侵入

臓器障害など

血液のがんが隠れている？



症状が出にくい



ゆっくり進む貧血？



骨髄異形成症候群！

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)

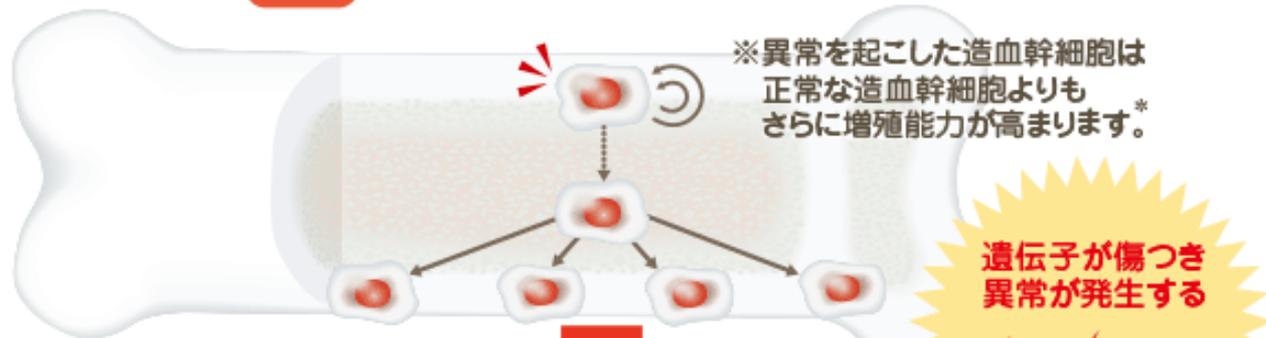
骨髓異形成症候群(MDS)とは、**造血幹細胞の異常により正常な血液が作れなくなる病気**である。

急性白血病に移行することが多く、**前白血病状態**として位置づけられる。

骨髓異形成症候群

骨髓

異常を起こした造血幹細胞



血管
(末梢血)

血液細胞が減少

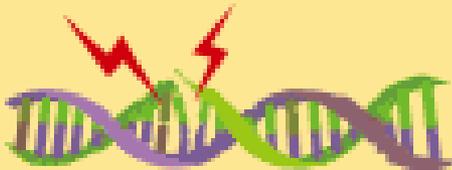


骨髓異形成症候群の原因

骨髓異形成症候群(MDS)になる原因は、多くの場合、わかっていません。これまでに抗がん剤の治療を受けた方、原爆被爆によって放射線を受けた方にMDSが増えることが知られています。

最近、MDSの細胞では、遺伝子の異常(変異)が生じていることが明らかになってきました。

遺伝子が傷つき
異常が発生する



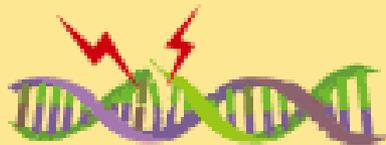
遺伝子が傷つく原因は・・・？

抗がん剤治療

放射線治療

高齢

遺伝子が傷つき
異常が発生する



70歳以上の約10%、90歳以上では約20%の人で血液のがんでみられる特定の遺伝子異常を持っていることが報告されています。



こういう人は血液のがんを発症しやすい！

疫学

	年齢	男女比	頻度
悪性リンパ腫 (DLBCL)	60～70歳代	やや男性 優位	年間発症率約5人/10万人(推定)
急性骨髄性 白血病*	年齢中央値 60歳	1/1	年間発症率4人/10万人
急性リンパ性 白血病	2～4歳 60歳以上で増加	1.2/1	年間発症率1人/10万人
骨髄異形成 症候群	年齢中央値 65歳	2.0/1	年間発症率4～5人/10万人
多発性骨髄腫	年齢中央値 74歳	1.2/1	年間発症率3.5人/10万人

* 急性前骨髄球性白血病は30～50歳代にピーク

骨髓異形成症候群の診断

骨髓検査

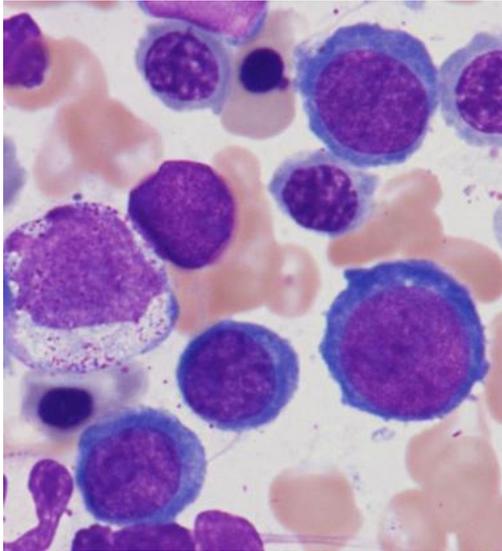
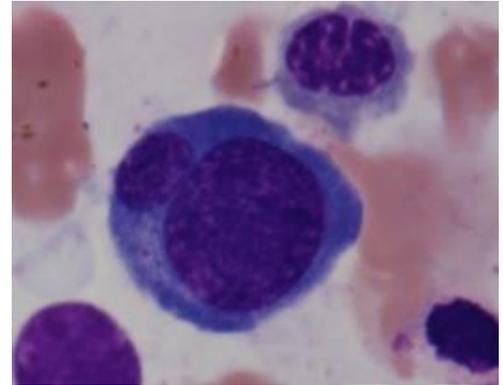
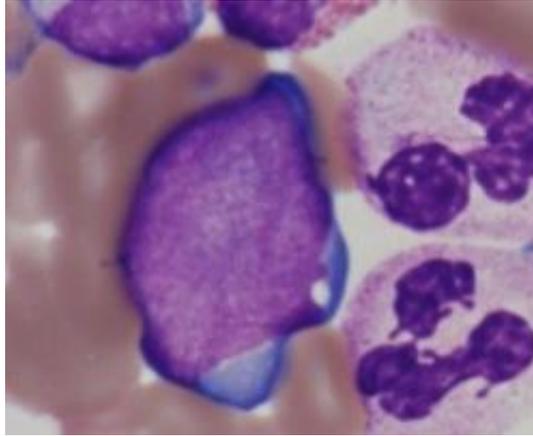


(腸骨から採取中)

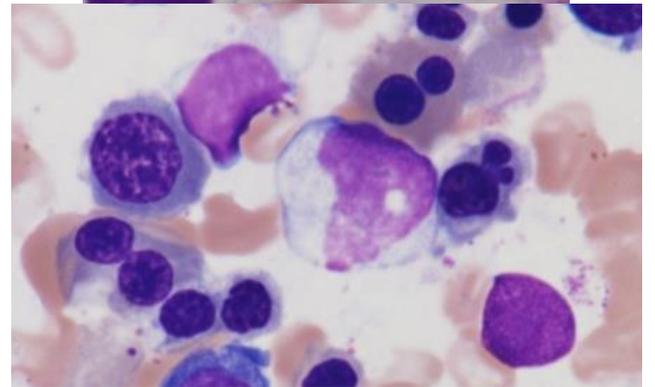


内筒

赤芽球

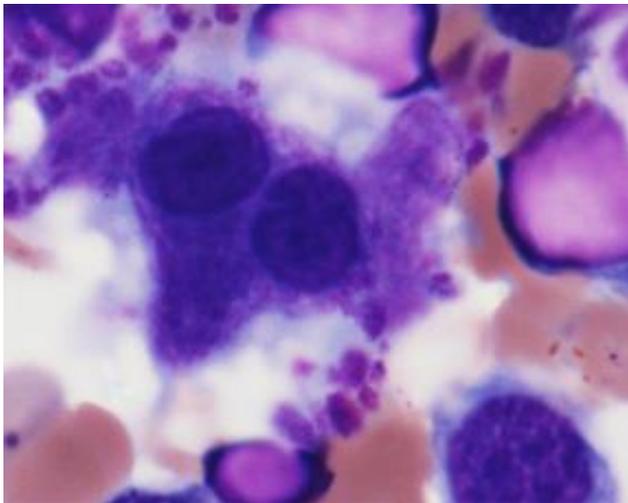
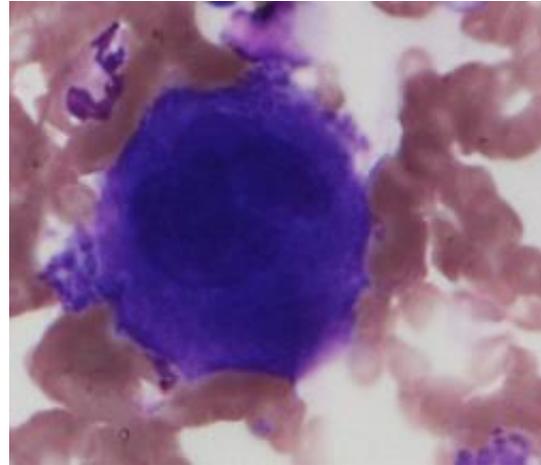
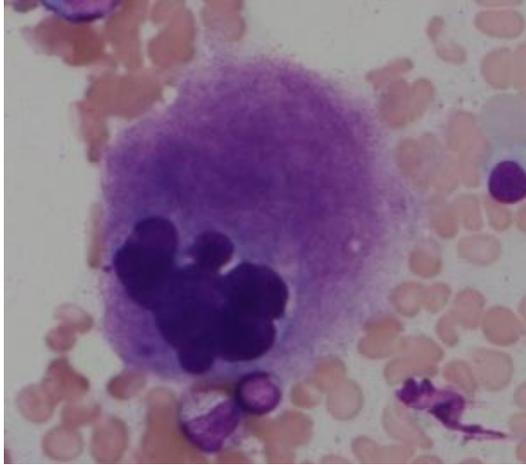


巨赤芽球様変化

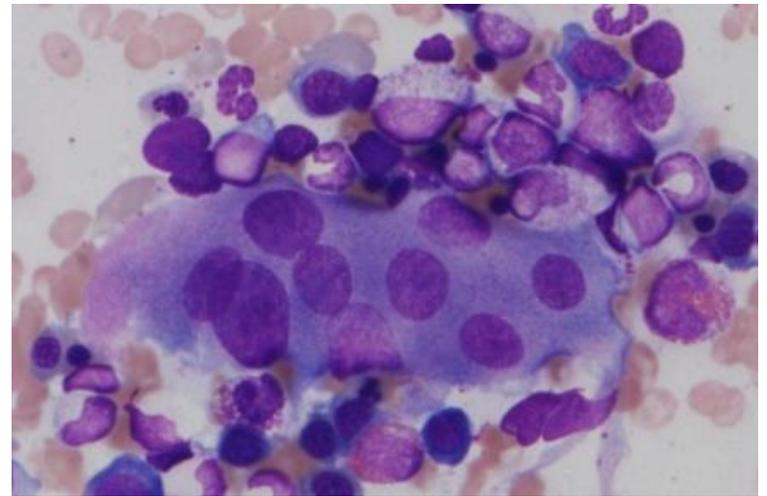


多核赤芽球

巨核球

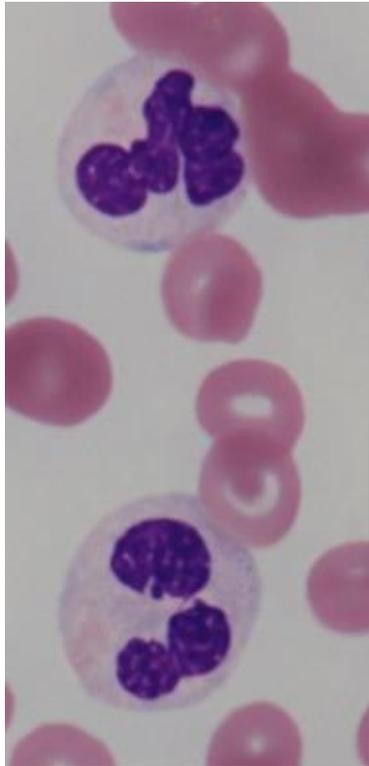
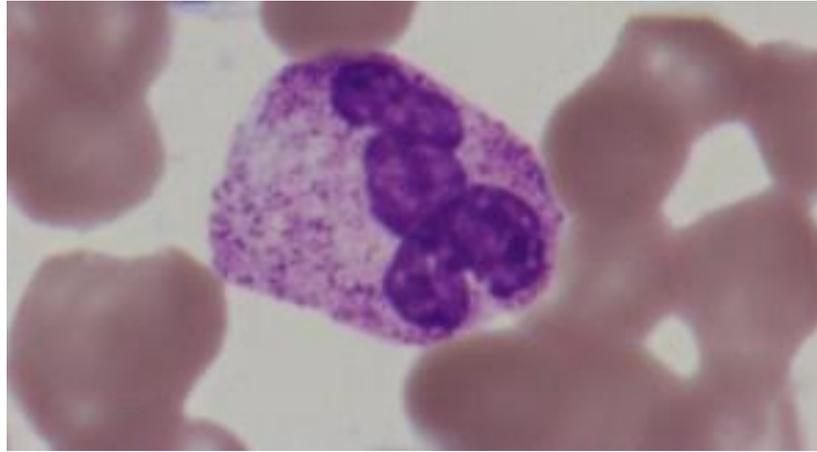


微小巨核球

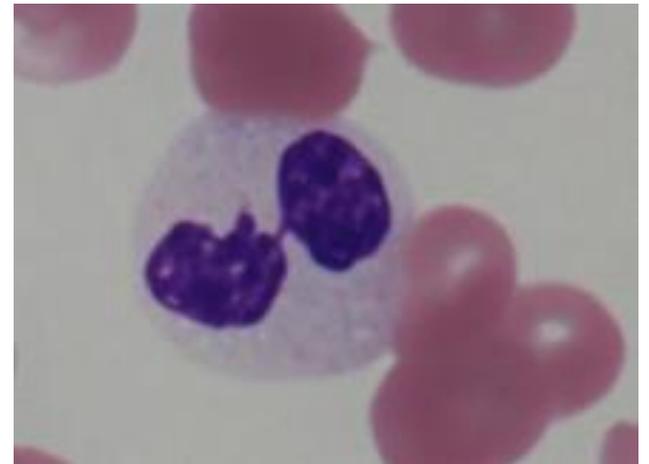
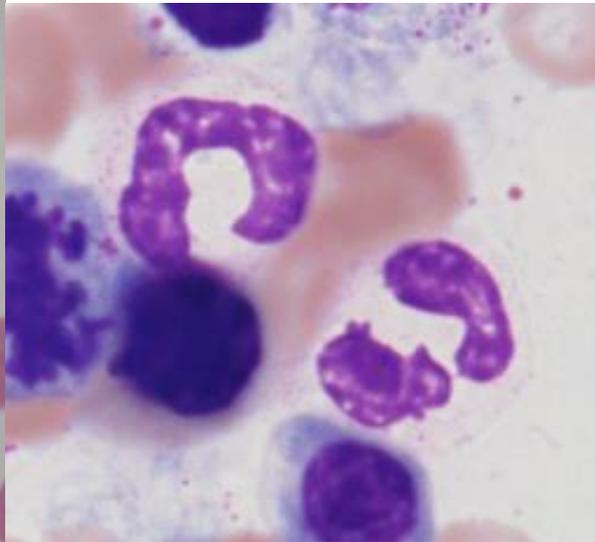


分離多核巨核球

好中球



脱顆粒



ペルゲル核異常

症例 68歳、男性

◆ 骨髓異形成症候群 (高リスク)

白血球	2000	/ μ L
好中球	21.5	%
リンパ球	77	%
単球	1.5	%
好酸球	0	%
好塩基球	0	%
赤芽球	2	/100白血球
赤血球	300万	/ μ L
ヘモグロビン	8.8	g/dL
血小板	4.5万	/ μ L



症例 66歳、男性

◆急性骨髄性白血病

(骨髄異形成症候群からの移行)

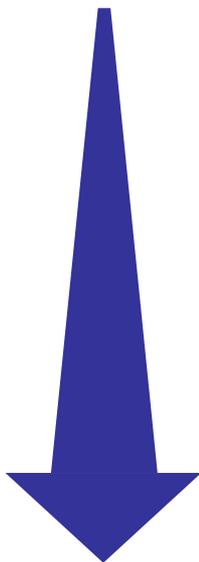
白血球	32200	/ μ L
芽球	75.5	%
好中球	14.5	%
リンパ球	5	%
単球	5	%
好酸球	0.5	%
好塩基球	0.5	%
赤芽球	98	/100白血球
赤血球	220万	/ μ L
ヘモグロビン	7.1	g/dL
血小板	9.5万	/ μ L



骨髓異形成症候群の分類

WHO分類(2008年)

白血病へのなりやすさ



名称		末梢血液中の芽球の割合	骨髓中の芽球の割合	特徴
* RCUD	不応性貧血 (RA)	< 1%	< 5%	赤血球系 のみの異常
	不応性好中球減少症 (RN)			白血球系 のみの異常
	不応性血小板減少症 (RT)			血小板系 のみの異常
環状鉄芽球を伴う 不応性貧血 (RARS)		(-)		「環状鉄芽球」が 増えている
多血球系異形成を伴う 不応性血球減少症 (RCMD)		< 1%		複数の系統で10% 以上の異形成あり
芽球増加を伴う 不応性貧血-1 (RAEB-1)		< 5%	5~9%	「芽球」が 増えている
芽球増加を伴う 不応性貧血-2 (RAEB-2)		5~19%	10~19%	
分類不能MDS (MDS-U)		≦ 1%	< 5%	いずれにも当て はまらないもの
5q-症候群 (5q-syndrome)		< 1%		5番染色体に「5q-」 という異常がある

* 単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症

骨髓異形成症候群の予後予測

国際予後スコアリングシステム(IPSS-R)

予後因子	点数						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型 (染色体異常)	Very good		Good		Inter-mediate	Poor	Very poor
骨髓中の芽球の割合(%)	≤2		>2~<5		5~10	>10	
ヘモグロビン値(g/dL)	≥10		8~<10	<8			
血小板数(×10 ⁴ /μL)	≥10	5~<10	<5				
好中球数(/μL)	≥800	<800					

合計点数	≤1.5	>1.5~3	>3~4.5	>4.5~6	>6
リスク分類	Very Low	Low	Intermediate	High	Very High
	低リスク群			高リスク群	

生存中央期間(年)	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
25%白血病移行期間(年)	NR	10.8	3.2	1.4	0.73

骨髄異形成症候群の治療

治療について話す前に……

厳しいですが……

現時点では治る病気ではありません。

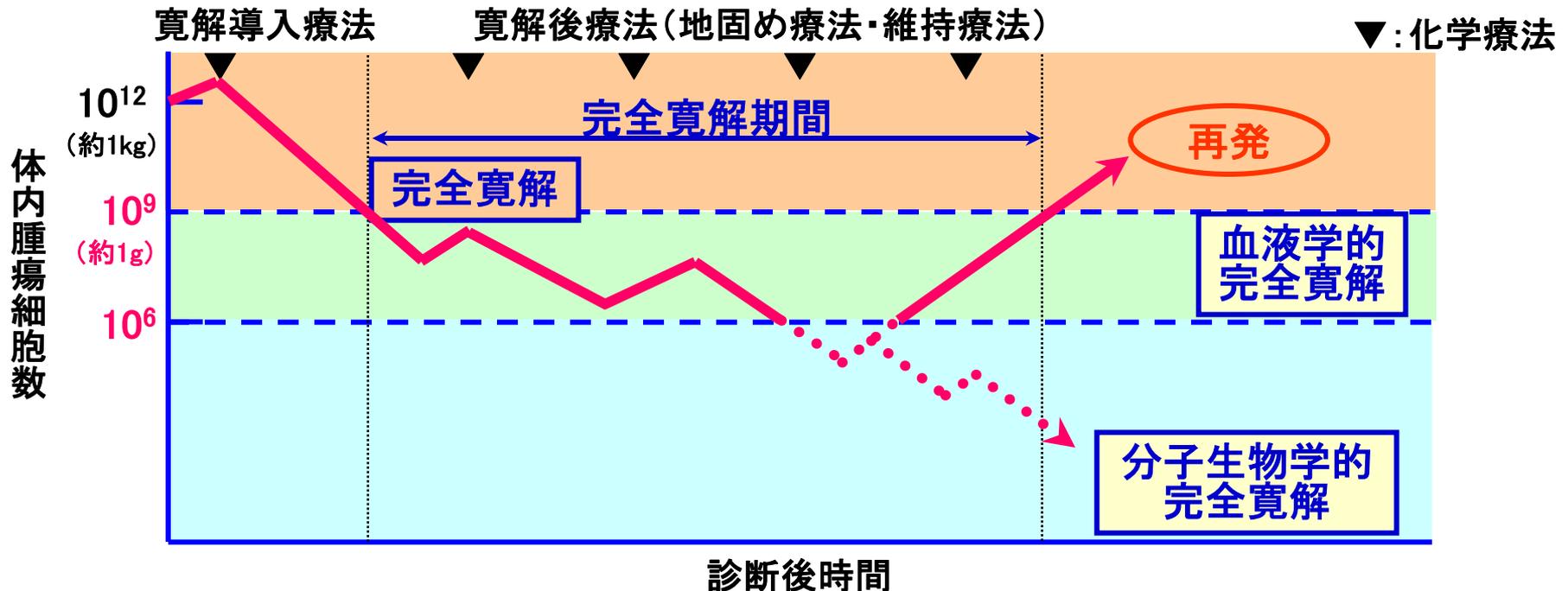
付き合っていく病気です。

(80%本当、20%言い過ぎ??)

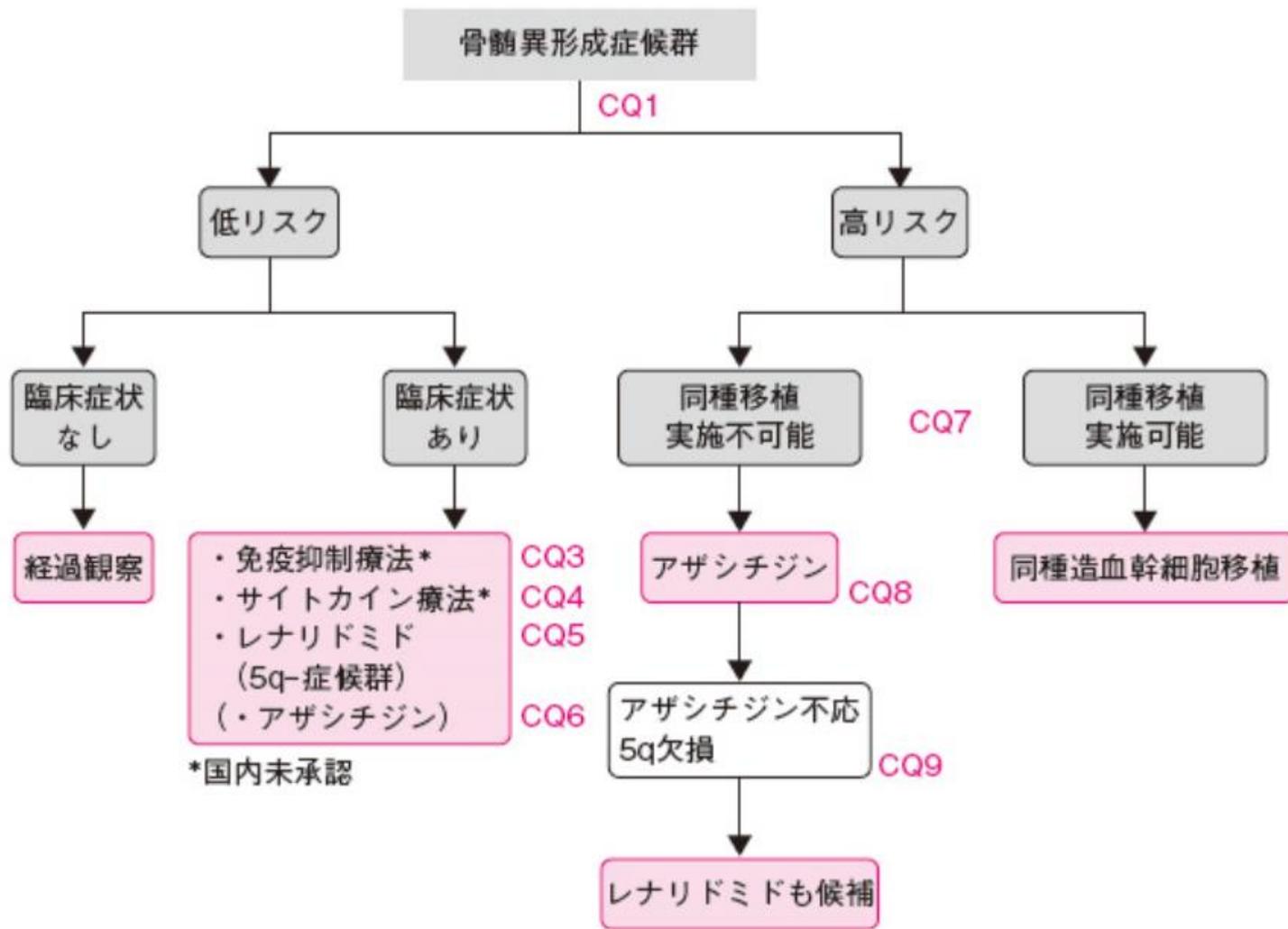
血液がん治療の考え方

体内の腫瘍細胞をゼロにする
(total cell kill)

腫瘍細胞は1つでも残っていると再び増殖して再発します。
このため造血器腫瘍の治療では、完全に腫瘍細胞を”ゼロ”にすることを
目標に治療を行います。



骨髓異形成症候群の治療



骨髄異形成症候群の治療薬

薬物療法名	低リスク	高リスク
① エリスロポエチン製剤 (エスポー、エポジン、ネスフ)	日本では使えない	
② 蛋白同化ホルモン (フリモボラン、ボンゾール)	効果がある可能性あり	
③ ビタミンK, D	効果がある可能性あり	
④ 免疫抑制療法 (シクロスポリン、サイモグロブリン)	効果がある可能性あり	
⑤ レナリドミド(レフラミド)	5q-タイプの骨髄異形成症候群では標準的治療	
⑥ メチル化阻害剤(ビダーザ)	効果が望める(ただし、副作用も予想される)	効果がある可能性大なので、最初に選ぶ
⑦ 化学療法		効果がある可能性あり
⑧ 造血幹細胞移植	病状次第で実施	可能なら標準的治療
⑨ 支持療法(輸血・鉄キレート療法)	標準的治療	標準的治療

高リスクMDSで生存期間延長を証明した。
(ビダーザ群24.5ヵ月vs従来治療群15.0ヵ月)

今日のまとめ

貧血には症状が乏しい場合があります。
また貧血は必ずしも食事だけで治るものでもありません。そして高齢者の貧血には、血液のがんである骨髄異形成症候群が潜んでいる可能性があります。高齢者といえども早期発見・早期治療のために定期的な検診を受けましょう。

今日のまとめ

裏メッセージ

医療の進歩に伴いがんが治り、高齢化の時代に突き進んでいます。しかし高齢化することでがんにかかる機会も増えてきます。

「がんと向き合いどのように生きていくか」

ということもがんを治すことと同じくらい大事だと思えます。