

高齢者における血球数異常

高 橋 正 知

抄 録

65歳以上の高齢者には、造血の低下による貧血がしばしば見られる。しかし、赤血球以外の血球、白血球や血小板の数は非高齢者とあまり変わらない。この差異について、これまでマウスを用いてその理由を解明する努力がなされている。1つの理由は、高齢になると遺伝子異常を伴うことが多くなることとその原因として挙げられている。この遺伝子異常と、いわゆる骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）の発症が関連するかどうかを明らかにすることにより、MDSの治療のみならず年齢が上がる（aging）ことによる造血の変化が分かり、MDSの発症を予防できる可能性がある。現時点で明らかとなったagingにおける造血幹細胞の変化と、これに関連するMDS発症のメカニズムおよび血球異常への対処について述べる。

はじめに

赤血球は年齢が高くなる（aging）とともに低下するため、高齢者に若年者の貧血の定義をあてはめることができないが、白血球数や血小板数は赤血球ほど年齢の影響を受けず、高齢者でも若年者とほぼ変わらないことが知られている。

すなわち、65歳以上の高齢者では、貧血は男女を問わずHb（ヘモグロビン）11 g/dl未満と定義される。この理由として、agingに伴う造血幹細胞（Hematopoietic Stem Cell: HSC）の異常による赤血球造血の低下があること、また、テストステロンやエリスロポエチン（Epo）などの赤血球の造血に関与する因子や、造血微小環境の変化もその要因と考えられているが、まだ不明な点が多い。

一方、高齢者での貧血をはじめとする血球数の異常は、無効造血をきたす骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）と診断されることが多くなりつつある。

本稿では高齢者の造血と無効造血をきたすMDSとの関連、血球数異常に対する考え方および対処について述べる。

1. 高齢者の造血

(1) 高齢者のHSC

多様な自己複製能と分化能をもつHSCは、年齢が高くなるにつれてクロナールな選別をうけることになる。つまり、生まれてから青春期までの期間は、増幅したHSCがクロナールなHSCを制限しているが、年齢が上がるにつれてその制限がなくなってくる¹⁾。このクロナールな選別がどのような機序で起こるかについて、現在3つの説明がなされている。一つは、個人差があるもののテロメアの磨滅が生じること²⁾、2つ目はmethyloome（ゲノムDNAのメチル化）の変化がおこること、3つ目はDNAメチル化でloss-of-function mutation（機能欠失型変異）がおこるためと考えられている³⁻⁵⁾。しかし、HSCのgene expressionの変化のみでは説明できない、つまり最初から存在していたクローンが増幅したのか、あるいは、別の新しい

クローンが出現したのかという問題もあり、epigenetic な因子の関与も考えられているとはいうものの、まだ不明な点が多い。

(2) 高齢者でのクロナール造血

健康人はMDSや急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia: AML) に合併する somatic mutation (体細胞突然変異) を起こすことがあり、45歳未満ではその頻度が低く、70歳以上になるとその頻度が高くなるとされる⁶⁾。しかし、この変異が起こらない場合には aging にともなう表現型を示すのに対し、クロナール造血において、なぜ aging に伴う表現型を示さないかについては不明である。

クロナール造血がある場合、心血管系動脈硬化のリスクが高くなり死亡率が増加すると言われているが、MDSや他の血液疾患が起こるとは限らない。これらの疾患に進展するには、遺伝子の何らかの補いが必要であると考えられている。agingによるHSCの造血とクロナール造血との違いについてはよくわかっていないが、自己複製能、血球系統への方向性や、造血微小環境および細胞に対するストレスへの反応などが異なっていると考えられている。また、DNA損傷に対する反応では、HSCと、より成熟した前駆細胞では違いがあることが指摘されている。

(3) MDS と aging による HSC における造血微小環境

agingに伴う造血微小環境の変化により造血に変化が起きるが、その理由としてHSCの自己複製能の低下や細胞周期の亢進のほか、サイトカインやケモカインへの反応の変化が挙げられる^{7,8)}。このことが、HSCの細胞系統への偏り(骨髄系への分化の促進)を生じる原因と考えられている。骨髄系への分化が活発となりBリンパ球やTリンパ球が減少することにより細胞性免疫の低下が生じ、全身性の炎症が起こりやすくなる。一方、MDSでは間質細胞が遺

伝子異常を獲得し、腫瘍クローン由来のHSCと相互に関連し造血に異常をきたす。この遺伝子異常にはDMNT3A, TET2, ASXL1およびJAK2などが関与すること、また、これらの遺伝子が関与して心血管疾患における全体の死亡率を上げることが知られている⁹⁻¹¹⁾

(4) HSC の aging を制御する機序

HSCのagingを制御する機序は複雑であり、クロナール造血がagingに伴う造血の変化に必要なかどうかは明らかではない。MDSやagingでみられる赤血球系細胞の量的低下は、フィードバックにより赤血球造血を促すEpoを刺激することになるが、このフィードバックはHSCでは起こらず、前駆細胞のレベルで生じている¹²⁾。遺伝子に対する攻撃に対応でき、全身性炎症反応を拡大する能力および他のHSCと競合できるHSCが、時間とともに増殖していくことがagingにともなう変化であるかどうかについてはさらなる検討が必要である。

(5) aging と MDS 発症との関連

agingにともなってMDSの発症頻度が高くなることは、好発年齢が示す如く否定できない事実である。しかし、血球数異常には、正常とも言えない、またMDSの診断基準にあてはまらないものがある(図1)。血球減少、異形成や遺伝子異常の有無により現時点では3つの血液異常(ICUS: idiopathic cytopenia of undetermined significance, CHIP: clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CCCS: clonal cytopenia of undetermined significance)が考えられている。このうち、CHIP¹³⁾については血球減少や異形成がかならずみられるわけではなくWHOの基準に一致しない遺伝子異常がみられる。このCHIPの状態からMDSに進展するメカニズムを解明することが、MDSに対する新しい治療法あるいは疾患発生の予防につながる可能性がある。

状態	特徴		
	血球減少	異形成	遺伝子異常
正常	(-)	軽度(高齢者)	(-)
ICUS	(±)	(+) <10%	?
CHIP	(±)	(±) <10%	(+) WHO基準に不一致
CCCS	(+)		(+) WHO基準に不一致

図1. MDSの基準に一致しない血液異常
 ICUS: idiopathic cytopenia of undetermined significance
 CHIP: clonal hematopoiesis of indeterminate potential
 CCCS: clonal cytopenia of undetermined significance

2. 高齢者の血球数異常

(1) 赤血球数減少(貧血)

WHOによる65歳以上の高齢者の貧血の定義は、男女ともにHb \leq 11 g/dlである。高齢者の貧血の原因を図2に示した。二次性貧血と鉄欠乏性貧血がほぼ半数以上を占めているが、高齢者は種々の疾患を持っていることが多いため、これらの基礎疾患により生じるのが大部分であり、悪性腫瘍が原因であると言える。MDSによる貧血が約5%であるが、原因不明の貧血が10数パーセントで、この中にはいろいろな理由により積極的な検査を行わなかった

ためMDSの診断に至らなかった症例が含まれていると考えられるので、実際はMDSによる貧血のパーセントはもう少し多いと思われ、今後徐々に増加してくる可能性がある。

貧血の原因を考える場合、最初に注目すべき項目はMCV(平均赤血球容積)である。MCVは現在の血液検査では自動的に計算され表示されるもので、赤血球の大きさを表している。つまり、MCV \leq 80 flは小球性貧血、MCV 80から100 flは正球性貧血、MCV 100 fl \geq は大急性貧血と判断できる。

MCV 80以下の小球性貧血では、血清フェリチン値に注目する。血清フェリチン値が12 ng/

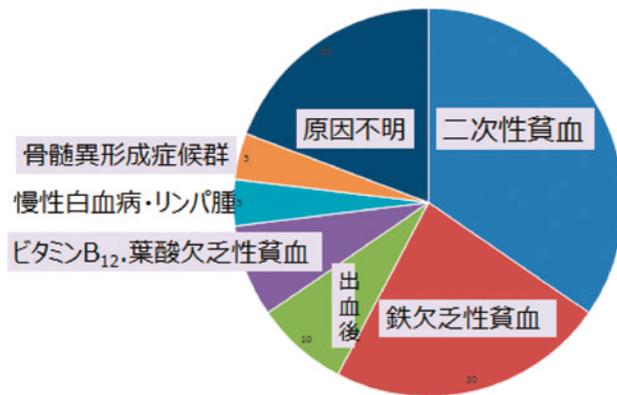


図2. 高齢者の貧血の原因
 (American Family Medicine Vol. 62(1), 1565-1572, 2000, 一部改変)

dl未満であれば、鉄欠乏性貧血と診断される。血清フェリチンが12 ng/dl以上では血清鉄が低値の場合、慢性炎症、感染および腫瘍などに伴う二次性貧血を疑う。血清フェリチンが基準値かそれ以上の増加があれば、鉄芽球性貧血かサラセミアを考える。

MCVが80から100 flの正球性貧血では、網(状)赤血球数に注目する。基準値は1% (10%未満)、絶対数は4~8万/μlである。網赤血球数の実数を求める例を以下に示す。例えば赤血球数300万、網赤血球0.5%の場合、 $3,000,000 \times 5/1,000 = 15,000$ となる。この場合、貧血があるのに網赤血球が増加していないので、骨髄での造血に問題があると判断する。つまり骨髄穿刺による検査が必要となる。

MCVが100以上では大球性貧血となるため、血清ビタミンB₁₂と葉酸の測定を行う。いずれかが低値であれば悪性貧血あるいは葉酸欠乏性貧血である。通常MDSでは大球性を示すことが多いが、MCVは100から110前後であり、120以上を示す悪性貧血や葉酸欠乏性貧血とは異なる。

(2) 赤血球数増加(多血症)

赤血球増加症(多血症)とは、男性Hb>18 g/dl、女性>16 g/dlの場合を指す。赤血球数が基準値よりも多くても、Hbがこの範囲を超えてなければ多血症とは言わない。多血症には、原因不明の真性多血症や肺疾患や心疾患にともなう二次性多血症など、絶対的にHbが増加する絶対的赤血球増加症と、脱水、熱傷などHbの増加がないのに水分を失うため見かけ上の多血症となる相対的多血症がある。注目すべきは、白血球数あるいは血小板数の増加を伴うかどうかである。白血球数あるいは血小板数が増加している場合には、いわゆる骨髄増殖性腫瘍myeloproliferative neoplasm: MPNに分類される真性多血症、本態性血小板増加症が疑われる。それゆえ、血清EpoやPhiladelphia染色体(慢性骨髄性白血病で陽性)やJAK2遺伝子のチェッ

クが必要である。赤血球増加のみで他の血球異常がない場合は、生活習慣病(肥満、糖尿病、高脂血症)が原因となる。これらの疾患でHbが20 g/dl前後に増加する場合があるが、原疾患の治療とともに水分の摂取を勧めるのみで良い。頭重、頭痛が強い場合には、一時的に瀉血を行うこともある。また、血小板数が50万から100万では、バイアスピリンの投与を行うことが勧められる。

(3) 白血球増加

白血球増加の定義は白血球数10,000/μl以上である。白血球増加では白血球像(分画)をチェックする必要がある。正常人では通常およそ好中球60%、リンパ球30%で、のこり10%が好酸球、好塩基球および単球である。好中球が増加した場合には細菌感染が多く、好酸球が増加した場合にはアレルギー疾患や寄生虫疾患を疑う。

また、高齢者にみられる白血球増加症には、リンパ球が増加する、いわゆる慢性リンパ性白血病(chronic lymphocytic leukemia: CLL)がある。一般的には、白血球増加のみで貧血や血小板減少などを認めず、成熟リンパ球増加のみのことが多い。リンパ球細胞表面検査ではB細胞の増加をみとめるが、ごくまれにT細胞性の場合もある。いずれにしても貧血やリンパ節腫大および肝脾腫がなければ経過観察で良い。リンパ球増加にはCLLのほか、未熟リンパ球が増加し、貧血、血小板減少を伴う急性リンパ性白血病といわゆる花弁状の核を有するリンパ球(CD4陽性)が増加する成人T細胞白血病がある。このほか、異型リンパ球が増加する場合にはウイルス感染症を考える。さらに、白血球像で赤芽球が出現し、幼若顆粒球が増加する場合があるが、白赤芽球症と言い、骨髄に重大な変化、たとえば固形腫瘍の骨髄転移が起こっている可能性がある。

(4) 白血球減少

白血球数減少とは白血球数が3,000未満を指す。白血球減少の原因を以下に示した(表1)。白血球減少イコール好中球減少と考えて、好中球数500個/μlでは感染のリスクが高くなることに注意しなければならない。また、白血球減少に貧血あるいは血小板減少を伴っている場合には、重篤な血液疾患の可能性がある。健康診断で白血球減少を指摘される場合があるが、表1のような疾患が除外され、好中球数が少なくとも500個以上あれば日常生活には支障がないとされる。好中球数500個未満での発熱は、敗血症などの重篤な疾患に陥る可能性があるもので、血液培養を含めた各種培養を行った後、速やかに緑膿菌を含むグラム陰性桿菌をカバーす

る抗生剤の投与が必要である。500個未満の好中球減少では骨髄での顆粒球系細胞の状況を見ることも重要である。すなわち、骨髄細胞数が著明に減少し、顆粒球系細胞や赤芽球細胞などの造血細胞がみられない場合は、回復が難しいことを意味する。しかし、骨髄細胞数があり、幼若な顆粒球や赤芽球が残存している場合には、回復が期待できる。

抗がん剤による化学療法に起因して生ずる好中球減少時の発熱は、その大半が感染症によるもので、重篤で致死的な合併症である。広域スペクトラムの抗菌薬を用いたempiric therapy(経験的治療)が行われるが、このような病態を発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)と呼ぶ。主なガイドラインにおけるFN

表1. 白血球減少の原因

原因	関連事項
薬剤	抗生剤, 抗甲状腺薬, 鎮痛解熱薬, 抗精神薬など
骨髄の造血障害	抗がん薬
脾臓の機能亢進による破壊	肝硬変, 門脈圧亢進症
好中球の発育不全・不良	骨髄異形成症候群, 再生不良性貧血
感染症	ウイルス, 細菌
免疫の病気	膠原病
遺伝	先天性好中球減少症

表2. 主なガイドラインにおけるFNの定義

	ESMO	IDSA	NCCN	CTCAE v.4.0	JESMO
発熱の程度	腋窩体温>38°Cが1時間以上持続	口腔内体温 \geq 38.3°C or \geq 38.0°Cが1時間以上持続	口腔内体温 \geq 38.3°C or \geq 38.0°Cが1時間以上持続	体温 \geq 38.3°C or \geq 38.0°Cが1時間以上持続	腋窩体温 \geq 37.5°C or 口腔内体温 \geq 38°C
好中球数の程度	ANC<500	ANC<500 or 48時間以内に \leq 500を予測できる	ANC<500 or ANC<1,000で48時間以内に \leq 500を予測できる	ANC<1,000	ANC<500 or ANC<1,000で48時間以内に \leq 500を予測できる

ESMO: European Society For Medical Oncology

ANC: absolute neutrophil count (好中球絶対数, /μL)

IDSA: Infectious Diseases Society of America

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

CTCAE v4.0: Common Terminology Criteria for Advanced Events version 4.0

JSMO: Japanese Society of Medical Oncology

表3. FN発症に関するリスク因子
(NCCN ver 1.2012 Myeloid Growth Factors)

1. 患者年齢が65歳以上。
2. 前治療として化学療法や放射線療法を有する。
3. 好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤がある。
4. FN発症前に以下の合併症を有する。 (1) 好中球減少 (2) 感染症や開放創がある。 (3) 直近の手術療法
5. Performance Statusが悪い。
6. 腎機能低下がある。
7. 肝機能障害時に高ビリルビン血症がある。

の定義とFN発症に関するリスク因子をそれぞれ表2, 表3に示した。

(5) 血小板増加

血小板増加は血小板数 ≥ 40 万/ μl と定義される。血小板増加症には、MPNに見られる一次的な血小板増加と反応性血小板増加がある。MPNのなかでは本態性血小板増加症(essential thrombocytosis: ET)が重要で、血小板増加の程度が最も強く、通常100万以上となり血栓と出血の両方が起こりやすい。反応性血小板増加は、急性出血、慢性出血(鉄欠乏性貧血による)、慢性炎症、悪性腫瘍、脾臓摘出後、血小板減少からの回復期および激しい運動後などでみられるが、血小板数が通常100万を超えず、また血栓や出血を起こすことはほとんどない。血小板増加をきたす原疾患への対処とともに水分摂取を勧めることが大事である。

(6) 血小板減少

血小板減少症とは血小板数10万未満を指し、その原因は大きく分けて以下の3つである。1. 骨髄で造られない、2. 骨髄で造られるが末梢で破壊あるいは消費される、3. 骨髄で造られるが末梢での分布異常である。骨髄で造られ

ない、いわゆる血小板産生能の低下による血小板減少は、悪性腫瘍の骨髄浸潤、急性白血病、再生不良性貧血、悪性貧血、MDS、抗がん剤投与後や放射線療法などで見られる。末梢での破壊あるいは消費の原因には、免疫学的機序を介する血小板減少、つまり薬剤による血小板減少、特発性血小板減少性紫斑病、ヘパリン起因性血小板減少症および全身性エリテマドーズなどの膠原病がある。また、血管内皮細胞障害による血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群と、血小板消費が亢進して起こる播種性血管内凝固症候群がある。さらに、血小板分布の異常による血小板減少として、肝障害に伴う脾機能亢進がある。そのほか、人工弁や人工血管による血小板減少や、大量の保存血輸血時や、抗凝固剤EDTA(エチレンジアミン四酢酸)による偽血小板減少がある。

数種類も薬を服用していることが多い高齢者は、薬剤による血小板減少の頻度が高くなる。通常、薬剤服用後5~10日の間に血小板減少をきたすことが多く、どのような薬でもその原因となり得る。血小板減少が生じたら必要なもの以外はすべて中止する。中止後、速やかに血小板数が回復することが多い。薬剤の中では制酸剤(H₂ブロッカー)、抗結核薬、抗生剤などによる血小板減少の頻度が高い。

血小板減少のみが起こる特発性血小板減少性紫斑病(immune thrombocytopenic purpura: ITP)は、基礎疾患や薬剤歴がなく、血小板に対する抗体(血小板関連IgG: PA-IgG)が原因不明で出現するために起こる疾患である。成人女性と高齢者に発症のピークがあり、ヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗体が、血小板と交差反応するため、ピロリ菌の除菌を行うとITP患者の2/3で血小板数が改善することが明らかになっている。成人ITPの治療指針を図3に示した。ピロリ菌の除菌が無効でも、血小板数が2~3万で、出血傾向が軽度であれば経過観察とし、出血傾向著明な場合には副腎皮質ステロイドの投与、摘脾あるいはTPO受容体作動薬を用い

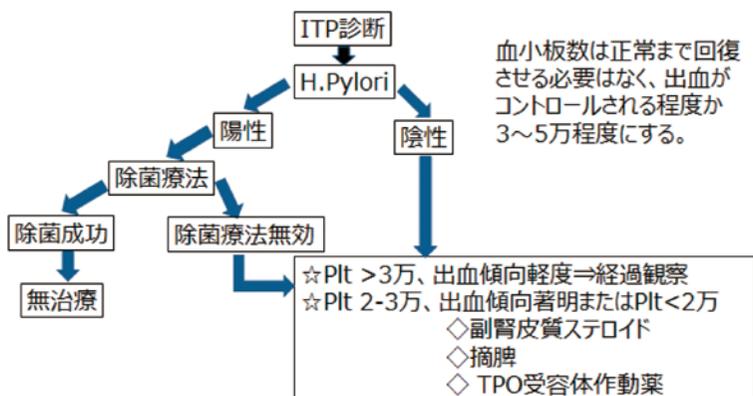


図3. 成人ITPの治療
 H. Pylori : Helicobacter Pylori (ヘリコバクター・ピロリ菌)
 TPO : Thrombopoietin (トロンボポエチン)
 PLT : platelet (血小板)

る。

その他の血小板減少で注意が必要なのは、ヘパリン投与時に起こる血小板減少で、ヘパリン起因性血小板減少といわれる。また、血球検査で用いるEDTAによる偽血小板減少が生じることがあるが、再検査にEDTA以外の抗凝固薬を用いるのがポイントである。

3. 血球数異常への対処 (図4)

高齢者で血球数異常が見つかった場合、どこまで調べるか、またどのタイミングで血液専門

医に紹介するかは悩ましい問題である。高齢者が血液疾患になった場合、年齢を考えると、診断がついたとしても対症療法になる可能性が高いのが実状である。しかし、慢性骨髄性白血病(CML)に対するイマチニブの投与により、疾患がコントロールできるあるいは治癒が期待されるようになったこと、また、リツキシマブを併用することにより、悪性リンパ腫の治療成績が格段に改善している事実があることを考慮すると、年齢のみで治療を行わないという選択には多少とも問題があると考えられる。

通常白血球分画は行われるが、網赤血球数が

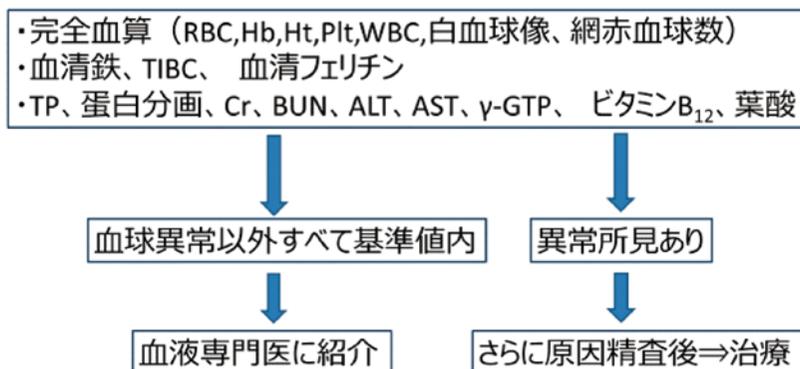


図4. 血液専門医へ紹介する前に行う検査の流れ

オーダーされることは殆どないと言って良い。しかし、貧血が存在場合には必ずチェックしたいものである。血球数異常から診断へと結びつく疾患、例えば多発性骨髄腫を疑うときには、蛋白分画の泳動所見が参考になる。膠原病で血球異常が起こることが多いので、白血球減少がある場合には、ここに挙げた検査項目プラス抗核抗体や血清補体価の測定が役に立つことがある。

4. おわりに

Agingに伴う造血の変化は、現時点では顆粒球系への偏りがあることはわかっているが、なぜそのように変化するか不明である。また、いわゆるMDSに移行するプロセスとagingによる変化に関与する遺伝子が共通しているにも関わらず、なぜMDSが発症する場合としない場合に分かれるのかについては、さらなる検討が必要である。これらの点が明らかになれば、MDSの治療に有用となるだけでなく、agingに伴う造血の変化による血球数異常への対処も可能になると思われる。

引用文献

- 1) Park CY. Hematopoiesis in aging: Current concept and challenges. *Semin Hematol.* 2017; 54(1): 4-11.
- 2) Townsly DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood.* 2014; 124(18): 2775-2783.
- 3) Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell.* 2011; 20(1): 11-24.
- 4) Challen GA, Sun D, Mayle A, et al. Dnmt3a and Dnmt3b have overlapping and distinct functions in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2014; 15(3): 350-364.
- 5) Sun D, Luo M, Jeong M, et al. Epigenetic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that enforce self-renewal. *Cell Stem Cell.* 2014; 14(5): 673-688.
- 6) Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Semin Hematol.* 2017; 54(1): 43-50.
- 7) Latchney SE, Calvi LM. The aging hematopoietic stem cell niche. Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Semin Hematol.* 2017; 54(1): 25-32.
- 8) Ergen AV, Boles NC, Goodell MA. Rantes/Ccl5 influences hematopoietic stem cell subtypes and causes myeloid skewing. *Blood.* 2012; 119(11): 2500-2509.
- 9) Jaiswal S, Fronanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371(26): 2488-2098.
- 10) Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 111-121.
- 11) Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014; 371(26): 2477-2487.
- 12) Gibbs KD Jr, Gilbert PM, Sachs K, et al. Single-cell phosphor-specific flow cytometric analysis demonstrate biochemical and functional heterogeneity in human hematopoietic stem and progenitor compartments. *Blood.* 2011; 117(16): 4226-4233.
- 13) Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its function from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015; 126(1): 9-16.