

平成 30年6月15日（金）

午後 10時～12時

場所 葉月会セミナールム（北摂夜間救急動物病院）

志学会 6月・月例会

演題 非再生性貧血に対するアプローチ

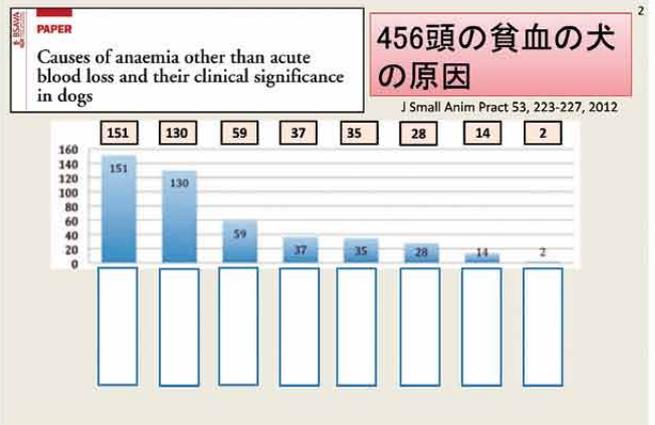
講師 大阪府立大学 獣医内科学教室
古家 優 先生

2018年6月15日
志学会 月例会

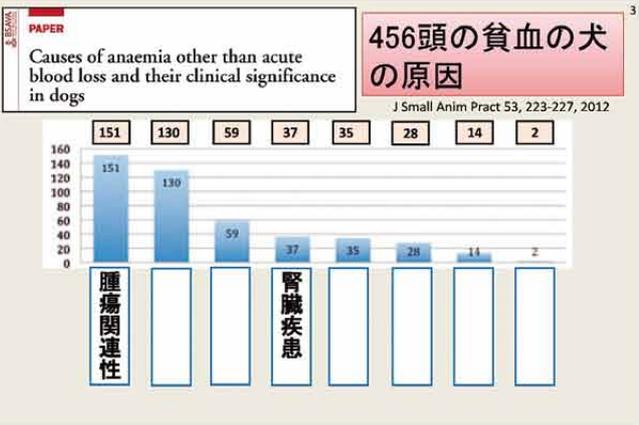
非再生性貧血に対する アプローチ

大阪府立大学 獣医内科学教室
古家 優

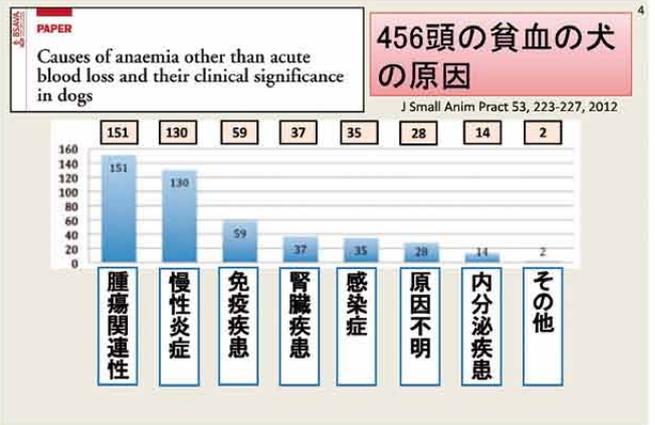
1



2



3



4

本日のセミナーの目標

非再生性貧血の診断をマスター

キーワード

網状赤血球
血清鉄

5

そもそも「貧血」

Anemia is a condition in which the number of red blood cells (and consequently their oxygen-carrying capacity) is insufficient to meet the body's physiologic needs.

WHO HPより

体内の赤血球量の減少、それによる
酸素運搬容量の減少



6

貧血の分類

一番最初に鑑別すべきポイント

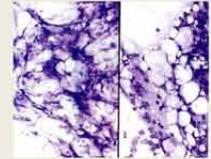
再生性なのか非再生性なのか

* 網状赤血球があるから再生性...ではない

ややこしい定義

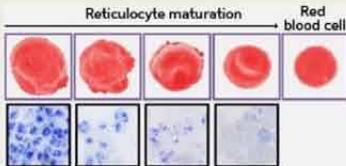
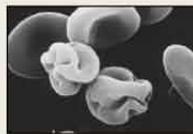
- 再生像がある ≠ 再生性貧血
- 再生性貧血と非再生性貧血: RPIや網状赤血球数から区別
⇒ほとんどは“再生像がある非再生性貧血”
- 再生不良性貧血: 骨髄疾患

脂肪髄

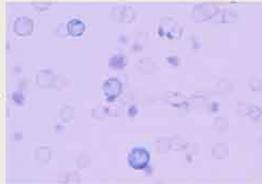


網状赤血球 (reticulocyte)

正染色赤芽球から核が脱核した次のステージであり細胞内小器官がまだ残存している。骨髄内で数日留まり、末梢血に出てから成熟



造血の指標



ニューメチレンブルー染色

RNAやミトコンドリアが染色されて網状に見える

Veterinary Hematology 6th ed.

再生像の評価 (犬)

1. 網赤血球生産指数

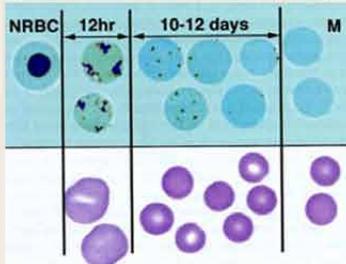
(RPI: 犬では2.0以上で再生性、1.0未満で非再生性)

$$RPI = \frac{\text{網赤血球}\% \times \text{PCV}}{[(45 - \text{PCV}) \times 0.05]} + 1$$

2. 網赤血球絶対数 (赤血球数 × 網赤血球%)

	網赤血球の割合	網赤血球 (/μl)
非再生性	1%未満	< 60,000
軽度の再生性	1~4	150,000~300,000
中程度の再生性	5~20	300,000~500,000
高度の再生性	20%以上	> 500,000

再生像の評価 (猫)



凝集型 → 点状型
12時間

10日以上循環血中に存在する!

Veterinary Hematology 6th ed.

再生像の評価 (猫)

1. 網赤血球生産指数 (猫では評価困難。1.0以上で再生性)

$$RPI = \frac{\text{網赤血球}\% \times \text{PCV}}{[(37 - \text{PCV}) \times 0.07]} + 1$$

2. 網赤血球絶対数 (赤血球数 × 網赤血球%)

	網赤血球 (凝集型)	凝集型 (/μl)	点状型 (/μl)
非再生性	0.5%未満	< 50,000	< 500,000
軽度の再生性	0.5~2%	50,000~100,000	500,000~1,000,000
中程度の再生性	3~4%	100,000~200,000	1,000,000~1,500,000
高度の再生性	4%以上	> 200,000	> 1,500,000

13 Q: 以下の症例は再生性貧血か非再生性貧血か

犬、PCV 18% RBC数 $194 \times 10^4 / \mu\text{l}$
網状赤血球はRBC1,000個中40個あり(4%)

14 Q: 以下の症例は再生性貧血か非再生性貧血か

犬、PCV 18% RBC数 $194 \times 10^4 / \mu\text{l}$
網状赤血球はRBC1,000個中40個あり(4%)

$$\text{RPI} = \frac{4 \times 18 / 45}{[(45-18) \times 0.05] + 1} = 0.68$$

網状赤血球が4%あっても非再生性に分類される

*ちなみにPCV40%で網状赤血球が4%なら、RPI=2.84となり、再生性貧血に分類

15 次の状況ではどうでしょうか？
— PCV 25%の3頭の犬 —

症例A: 元気食欲あり PCV 25% 昨日: PCV 25%
症例B: 元気食欲あり PCV 25% 3日前: PCV 15%
症例C: 元気食欲なし PCV 25% 昨日: PCV 40%

16 それぞれ「再生性貧血」とすると (RPI > 2.0)

症例A: 元気食欲あり PCV 25% 昨日: PCV 25%
症例B: 元気食欲あり PCV 25% 3日前: PCV 15%
症例C: 元気食欲なし PCV 25% 昨日: PCV 40%

症例A: どこかで出血 or 溶血 (追いつくレベル?)
症例B: 回復期
症例C: 緊急状態 (継続的な大出血 or 溶血)

17 それぞれ「非再生性貧血」とすると (RPI < 1.0)

症例A: 元気食欲あり PCV 25% 昨日: PCV 25%
症例B: 元気食欲あり PCV 25% 3日前: PCV 15%
症例C: 元気食欲なし PCV 25% 昨日: PCV 40%

症例A: 基礎疾患の精査
症例B: 脱水??
症例C: 緊急状態 (直前に大出血 or 溶血)

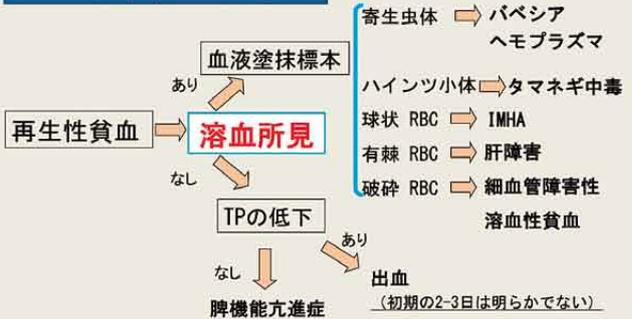
18 — PCV 25%の3頭の犬 —

症例A: 元気食欲あり PCV 25% 昨日: PCV 25%
症例B: 元気食欲あり PCV 25% 3日前: PCV 15%
症例C: 元気食欲なし PCV 25% 昨日: PCV 40%

PCVの値だけでは判断ができない
再生性なのか非再生性なのかによって、
全く鑑別診断が異なる

本日のテーマは非再生性貧血ですが、その前に「再生性貧血」の鑑別を復習

再生性貧血の鑑別



血管外溶血と血管内溶血

血管外溶血 (溶血のほとんど)

脾臓、肝臓、および骨髄の食細胞内で起こる
異常な赤血球や温式抗体 (IgG) が結合した赤血球を貪食・破壊
→ 球状赤血球、黄疸、脾腫

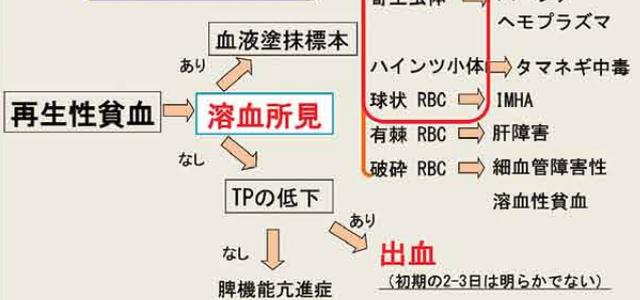
血管内溶血 (少ない)

血管内で異常な赤血球や冷式抗体 (IgM) や補体が結合した赤血球が溶血する → ヘモグロビン血症・尿

* 実際には両方起きていることが多い

IMHA、パベシア：血管外溶血 > 血管内溶血

明らかな溶血で問題になるのはこの3つ



溶血性貧血を示す疾患-①

免疫介在性溶血性貧血

Immune-mediated Hemolytic Anemia (IMHA)

疫学・病因

- 好発犬種がある (白血球抗原の違い?)
- 中年齢で発症しやすい
- 外来抗原や自己抗原が認識され免疫反応が起こる
- 発情や出産が原因になりうる
- 大部分は3日以内の急性発症

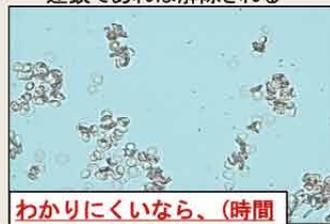
主な症状とその割合

虚弱	85-100%
粘膜蒼白	75-100%
黄疸	40-60%
発熱	50%
血色素尿	30-40%
肝脾腫大	30-40%
心雑音	30-40%

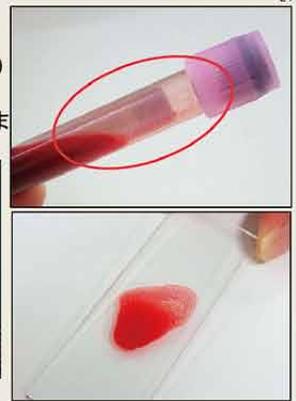


IMHAの診断

- 自己凝集の有無 (半数の症例)
血液：生食 = 1:2~4で混合
自己凝集があれば凝集したまま連鎖であれば解除される

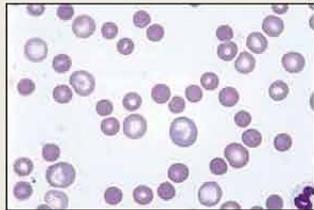


わかりにくいなら、(時間をおいて)顕微鏡でみる



IMHAの診断

- 血液塗抹標本で球状赤血球が50%以上



- 直接クームス試験で陽性

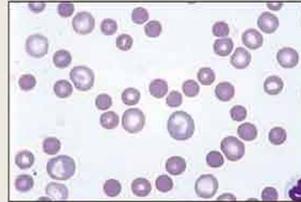
- * 感度は低め、1/3で陰性になる
- * 血液原虫感染で陽性になることがある
- * 自己凝集があれば基本的に不要

最終ステップ：他の基礎疾患を否定する

球状赤血球(spherocyte)



赤血球の細胞膜障害により凹状構造が維持できなくなると出現
補体や抗体が付着した赤血球をマクロファージが部分的に貪食することにより赤血球膜の一部が失われて球形になる



<鑑別疾患>
免疫介在性溶血性貧血
(50%以上が球状赤血球)

溶血性貧血を示す疾患-②

バベシア

- マダニの媒介による赤血球寄生原虫症
- バベシア保有のマダニは全国に分布
- B. gibsoni*が原因、沖縄には*B. canis*が分布

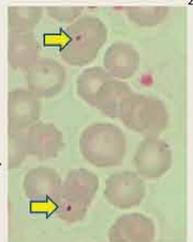
臨床症状

発熱
可視粘膜の蒼白
血色素尿
脾腫

これらはIMHAの所見とほぼ同じ

診断

- 血液塗抹で虫体を確認(10%以上なら重度感染)
- 遺伝子検査



IMHAとバベシア感染症を見分けるヒント

血液原虫疾患はIMHAを併発するため、時に鑑別が非常に困難

<同様の所見>

- 溶血性貧血
- 血小板減少
- 血色素尿
- 黄疸
- 発熱
- 脾腫
- クームス検査陽性

<確定的な所見>

- 血液塗抹による原虫の発見
- 遺伝子検査

<IMHAの可能性が高い所見>

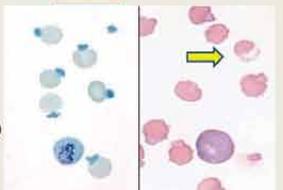
- 球状赤血球が多い(50%以上)
- 好中球数の増加

バベシア症では高窒素血症になりやすいという報告もあるが症例数は少ない

溶血性貧血を示す疾患-③

タマネギ中毒

- ネギ類(ネギ、タマネギ、ニラ、ニンニク)を摂取することで起こる溶血性貧血
- 原因となるアリルプロピルジスルフィドは耐熱性(味噌汁、すき焼き、肉まん…)
- 症状は通常2~5日後に発現
- 猫は起こりにくい? (猫では甲状腺機能亢進症、DKA)
- 対症療法によって比較的予後は良好



ハインツ小体 エキセントロサイト

溶血性貧血を示す疾患-④

低リン血症

鑑別診断

- 上皮小体機能亢進症
- ビタミンD欠乏
- 尿細管障害
- 特発性
- 薬物(利尿剤、インスリン)
- リフィーディング症候群

症状(骨代謝異常とATP産生低下)

- 骨軟化症(長期的)
- 筋肉の麻痺
- 神経症状
- 溶血性貧血

赤血球が毛細血管を通過する時に、形を自由に変えにくくなるため、溶血する

経口リン酸製剤



非再生性貧血の鑑別をマスター

網状赤血球指数(RPI)が低い
or
網状赤血球数が少ない

非再生性貧血なら鉄を測定

重要

血清鉄(Fe)と総鉄結合能(TIBC)を測定すると、以下が計算可能

- 不飽和鉄結合能(UIBC) = TIBC - Fe
- トランスフェリン飽和度(Tf-S) = Fe / TIBC

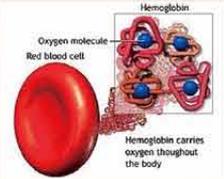
	血清鉄	TIBC	UIBC	Tf-S	貯蔵鉄
ACD	↓	↓	↑→	↑→	↑
鉄欠乏性貧血	↓↓	↑→	↑	↓	↓
骨髄疾患	↑↑	→	↓	↑	↑

非再生性貧血で鉄濃度が高ければ、骨髄検査を検討

血清鉄の上昇

<鑑別診断>

- 鉄剤の投与
- 溶血性貧血：赤血球から鉄が放出
- 肝細胞傷害：貯蔵鉄が血中に放出
- **骨髄疾患**：鉄利用能の低下



貯蔵鉄

- 赤血球：60~70% (ヘモグロビン)
- 肝臓・脾臓：30% (ヘモジデリン)
- 筋肉：5% (ミオグロビン)

非再生性貧血の鑑別診断

1. 血清鉄の低下

- ACD (軽度に低下) ⇒ 極めて一般的
- 鉄欠乏性貧血 (重度に低下) ⇒ 少ないので診断的

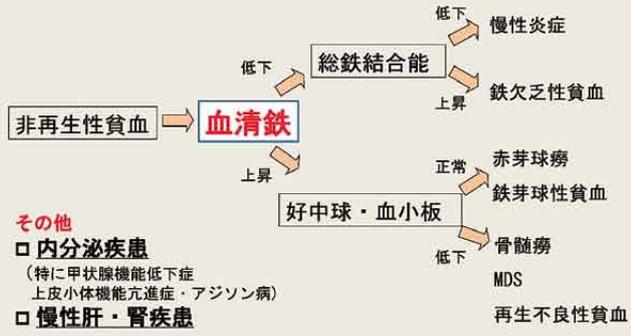
2. 血清鉄の上昇 (鉄があるのに造血できない)

- 骨髄疾患

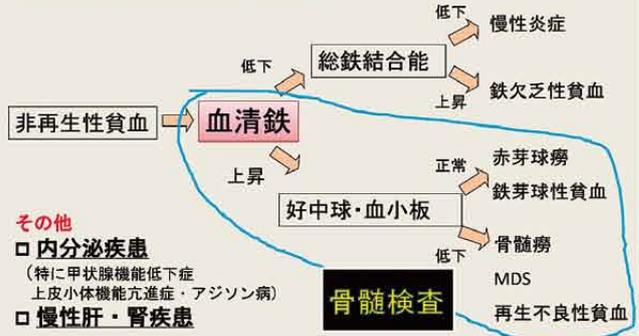
3. その他

- 甲状腺機能低下症 (造血能の低下)
- 腎疾患 (エリスロポエチンの減少)

非再生性貧血の鑑別



非再生性貧血の鑑別



ACD (anemia of chronic disorders)

- 慢性炎症に伴う貧血(炎症性貧血)
- 最も一般的で、あらゆる疾患で起こる可能性あり
- 一般状態や他の基礎疾患の有無とともに鑑別が必要

ACDの発生機序

- ① 鉄代謝の異常 ② 赤血球産生の低下 ③ 赤血球寿命の短縮

ACDの鉄代謝の異常においては、肝で産生されるヘプシジンの増加によって、十二指腸での鉄の吸収低下と網内系細胞からの鉄放出の低下が起こり、結果として血清鉄の低下と貯蔵鉄の増加という“鉄の囲い込み”が起こる。その結果、骨髄への鉄の供給が減少するため赤血球産生が低下する。
(風間啓至ら 内科 2013; 229-233)

ACDによるPCVのボーダーライン 犬:25% 猫:15%

- 基礎疾患があると、想定以上に貧血は進行する
- ゆっくり進行している場合は殆ど症状がない
- 上記よりも貧血が進行する場合は、骨髄疾患や重篤な疾患が存在

PAPER
Causes of anaemia other than acute blood loss and their clinical significance in dogs

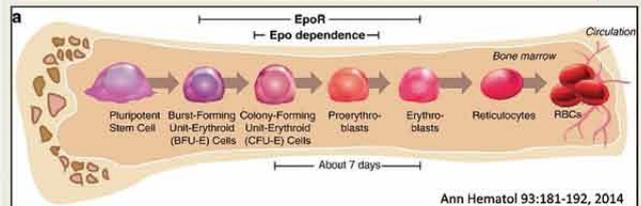
456頭の貧血の犬の原因

J Small Anim Pract 53, 223-227, 2012



CKDによる貧血

- エリスロポエチン産生低下による造血異常
- 尿細管間質細胞で産生(犬では?)
- 肝臓でも補助的に産生される

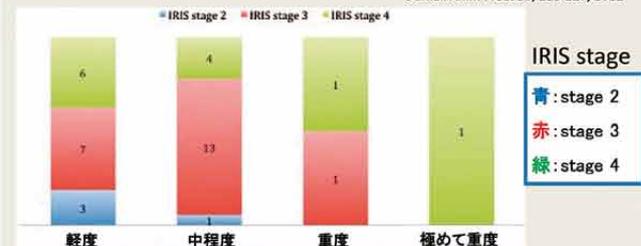


腎疾患による貧血 (Epo産生低下だけではない...?)

- エリスロポエチンの不足(初期はむしろ正常~上昇)
- 尿毒症物質による骨髄抑制
- 赤血球の破壊亢進および寿命の短縮
- 消化管出血(尿毒症物質による凝固異常、鉄欠乏)
- 鉄代謝異常
- 二次性上皮小体機能亢進症(骨髄線維症の誘発)
- ビタミン欠乏(ビタミンD、葉酸、B12)
- 薬剤(RAA阻害剤は、Epo産生を抑制)

慢性腎臓病による貧血(犬)

J Small Anim Pract 53, 223-227, 2012



慢性腎臓病における貧血の治療

1. エリスロポエチン製剤(エポエチン、ダルベポエチン)

Table 7 Clinical use of human epoetin alfa or darbepoetin alfa in cats with CKD

Drug	Initial therapy	Maintenance therapy	Efficacy studies in CKD anaemia and dogs ¹²⁷	Adverse events ^{125,126}
エポエチンアルファ	100 U/kg SC 3 x weekly Until PCV >25%	50-100 U/kg SC 1-2 x weekly Based on PCV	Effective for cats and dogs ¹²⁷	Systemic hypertension (40-50%) Seizures (2-10%) Polycythemia (unlikely) Injection site discomfort Skin reactions (redness) PRCA (25-40%) ¹²⁸
ダルベポエチンアルファ	1 µg/kg SC 1 x weekly Until PCV >25%	1 µg/kg SC q2-3 weeks; or Lower dose (eg, 0.5 µg/kg) weekly Based on PCV	Effective in cats Response tends to occur in 2-3 weeks ¹²⁵	Similar adverse event profile to EA but lower incidence of PRCA (<10%) ¹²⁸ , so a better choice for therapy in cats

¹²⁸Anti-erythropoietin antibodies are produced and PRCA manifests as worsening anaemia, lack of erythrocytosis, and no response to ESA therapy. Diagnosis is supported by a bone marrow aspirate/core and cats become transfusion-dependent for months.¹²⁷ SC = subcutaneously; PCV = packed cell volume; PRCA = pure red cell aplasia

猫のCKD治療ガイドラインより J Feline Med Surg 18, 219-239, 2016

慢性腎臓病における貧血の治療

1. エリスロポエチン製剤(エポエチン、ダルベポエチン)

- **抗エリスロポエチン抗体産生によるPRCA**
(猫では、エポエチン25~40% ダルベポエチン<10%)
⇒安易な補充療法は推奨されない
(PCV<20%の場合、投与量の漸減など)
- **鉄欠乏**:造血再開により、鉄の消費が増え、貯蔵鉄が枯渇することがある⇒Epoに反応が悪くなる
- **高血圧**:PCVの上昇、循環血液量の増加による

慢性腎臓病における貧血の治療

2. 消化管出血の治療

胃酸分泌抑制、胃粘膜保護剤

3. 鉄欠乏の治療

血清鉄が低下している場合
過剰な鉄の投与は消化管障害を助長

4. 併発疾患の探索

炎症性疾患、腫瘍性疾患、内分泌疾患

内分泌疾患による貧血

1. 甲状腺機能低下症

エリスロポエチンの産生低下
エリスロポエチンに対する反応性の低下
鉄欠乏性貧血があるとさらに悪化

2. 上皮小体機能亢進症

造血前駆細胞の増殖抑制
骨髓線維症

3. 副腎皮質機能低下症

造血機能の抑制
消化管出血を併発すると重症化

感染症による貧血

1. 炎症性サイトカインの放出(≒ACD)
2. FIV, FeLV, FIP, エーリキアなどは造血機能を抑制

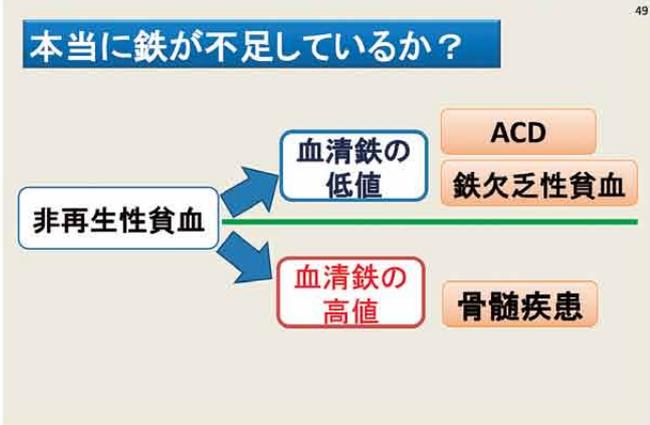


WBC	7900	/µL
RBC	306	×10 ⁴ /µl
HGB	5.4	g/dl
HCT	16	%
PLT	7.4	×10 ⁴ /µl

貧血に鉄剤は必要なのか？



鉄が下がっているような症例なら、
対症療法的に…？



ACD vs 鉄欠乏性貧血

Can Vet J 53:250-256, 2012

Table 1. Expected serum parameters in iron deficiency anemia and anemia of inflammatory disease

	鉄欠乏性貧血	ACD
Hematocrit	↓↓↓	↓ to ↓↓
MCV	↓ to ↓↓↓	Normal to ↓
MCHC	↓	Normal
Serum iron	↓ to ↓↓↓	Normal to ↓↓
Serum TIBC	Normal to ↑	Normal to ↓
Serum ferritin	↓ to ↓↓	Normal to ↑↑
Stainable iron in marrow	Absent	Normal to ↑
Reticulocytes	Normal to ↓	↓

MCV — mean corpuscular volume, MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration, TIBC — total iron binding capacity.



鉄欠乏性貧血

52

- 血清鉄の減少
- 総鉄結合能(TIBC)の上昇
犬では正常～上昇が多い
Fe/TIBCが0.25未満に低下
- 小球性低色素性貧血
MCV: 平均赤血球容積
MCHC: 平均赤血球血色素濃度 } の低下

小型でセントラルペーラーが広い赤血球(菲薄赤血球)

再生性貧血であっても、非再生性貧血であっても

見逃してはいけない血液塗抹所見

53

(全ての情報はここに凝縮されている!!)

この血液塗抹標本から得られる情報は？

54

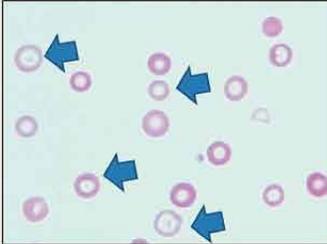
症例: 犬 8才 去勢オス
主訴: 食欲不振。徐々に進行する貧血(PCV 18%, RPI: 0.14)

次の検査は何がよいでしょうか？

ほとんどが菲薄赤血球
球状赤血球 1/hpf
破碎赤血球 1/hpf

菲薄赤血球(leptocyte)

厚みが減り、中央淡明が著しく拡大し淡く染まり、ヘモグロビンは周辺に環状にみられる。MCV・MCHCは低下する

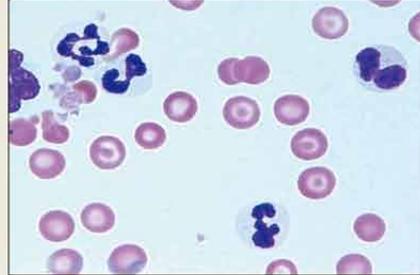


<鑑別疾患>

- 鉄欠乏性貧血
- ACD

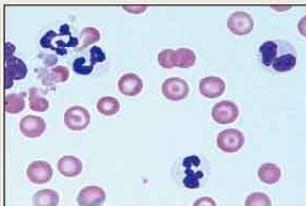
この血液塗抹標本から得られる情報は？

バグ9才 避妊済雌 2か月前から食欲不振
貧血(PCV 30%; RPI:0.25)、20%の体重減少



標的赤血球(codocyte)

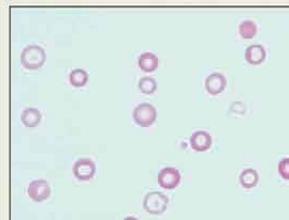
セントラルペーラーの部分盛り上がっている赤血球
赤血球の表面積が増加する病態に起因
大型(コレステロールとリン脂質濃度が上昇)と小型(ヘモグロビン合成障害)の場合がある



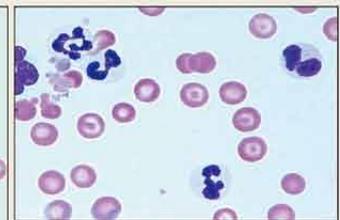
<鑑別疾患>

- 閉塞性黄疸
- 胆汁うっ滞
- 鉄欠乏性貧血(摂取不足、喪失)
- ステロイド剤の長期投与
- 脾機能低下症

この血液塗抹標本から得られる情報は？



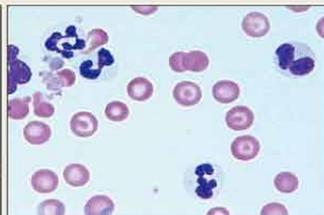
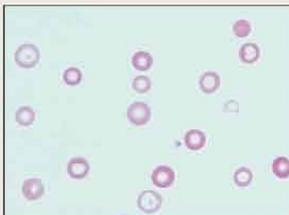
進行する貧血
(PCV 18%, RPI: 0.14)



慢性の貧血
(PCV 30%, RPI: 0.25)

次の検査は？

この血液塗抹標本から得られる情報は？



血清鉄 34 µg/dl ↓↓
総鉄結合能 314 µg/dl

血清鉄 29 µg/dl ↓↓
総鉄結合能 274 µg/dl

鑑別診断リスト(鉄欠乏性貧血)

鉄欠乏性貧血

原因を突き止める！

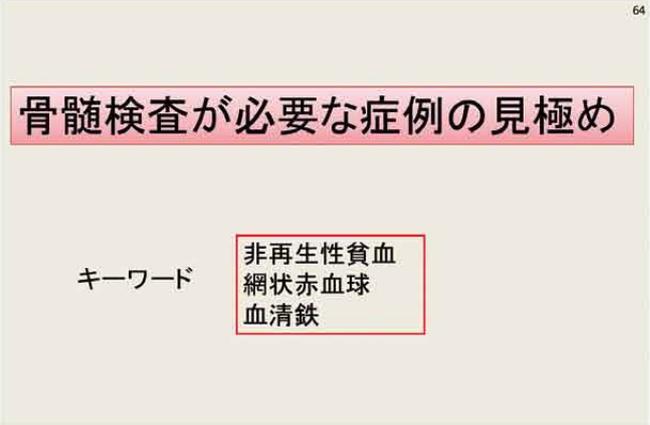
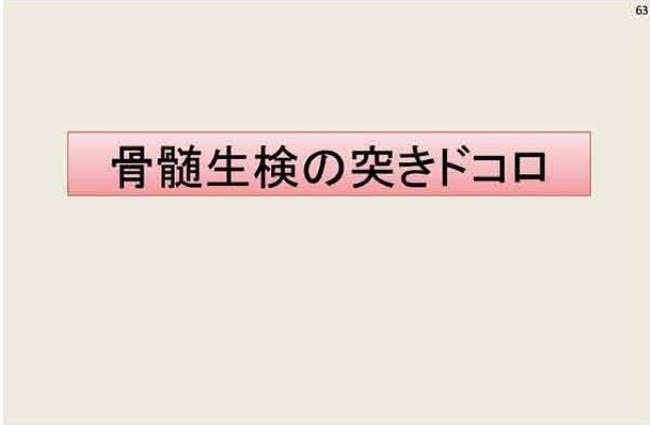
非再生性貧血でかつ血清鉄濃度が「極度に」低下

<原因>

慢性の失血：特に消化管出血を疑う
腫瘍、異物、寄生虫
慢性腎臓病…



初期は再生性貧血だが、鉄の吸収能の低下と貯蔵鉄の減少により鉄欠乏性貧血に移行する



- 66
- 骨髄検査の適応症例
- 非再生性貧血でかつ血清鉄が上昇している
 - 2系統以上の血球減少症が認められる
 - 末梢血中に異常な細胞が観察される
 - 血液腫瘍が疑われる
 - 腫瘍のステージング
 - 感染症の診断 (リーシュマニア、エールリッヒアなど)

汎血球減少症を生じる疾患

- 骨髄疾患

他は???

67

Case 1

メインクーン 避妊済メス 9歳
FIV/FelV (-/-)、発熱と貧血が改善しないとの主訴で来院

RBC (x10 ⁹ /μL)	221	WBC (/μL)	2400
HCT (%)	14	Band-N	0
Hb (g/dL)	5.1	Seg-N	984
MCV (fl)	72.1	Lym	1392
MCH (pg)	23.6	Mon	24
MCHC (g/dL)	31.5	Eos	0
Plat (x10 ⁹ /μL)	54	Bas	0
RPI	<0.1		
自己凝集	(-)	黄疸	(-)



汎血球減少症

68

Case 2

ボストンテリア 未去勢オス 8才
元気食欲なし、貧血・左精巣の腫大で来院

RBC (x10 ⁹ /μL)	440	WBC (/μL)	3200
HCT (%)	26	Band-N	0
Hb (g/dL)	8.4	Seg-N	2816
MCV (fl)	71.1	Lym	320
MCH (pg)	23.3	Mon	64
MCHC (g/dL)	32.8	Eos	0
Plat (x10 ⁹ /μL)	33	Bas	0
RPI	<0.1		
自己凝集	(-)	CRP	4.6



汎血球減少症

69

Case 3

ミニチュアダックスフンド 去勢オス 6才
免疫介在性の貧血を疑い、治療中だが、1か月で貧血が再発
骨髄検査はしていない

(投薬)
プレドニゾン 2.0 mg/kg SID
(1wk前に増量)
アザチオプリン 2.0 mg/kg SID
シクロスポリン 5.0 mg/kg SID



汎血球減少症

RBC (x10 ⁹ /μL)	253	WBC (/μL)	3900
HCT (%)	18.5	Band-N	0
Hb (g/dL)	5.8	Seg-N	3155
MCV (fl)	69.6	Lym	745
MCH (pg)	22.9	Mon	24
MCHC (g/dL)	33.0	Eos	0
Plat (x10 ⁹ /μL)	9.4	Bas	0
RPI	<0.1		
自己凝集	(-)	黄疸	(-)

70

汎血球減少症を生じる疾患

- 骨髄疾患
- 感染症
- 中毒

71



FIP



エストロジェン中毒



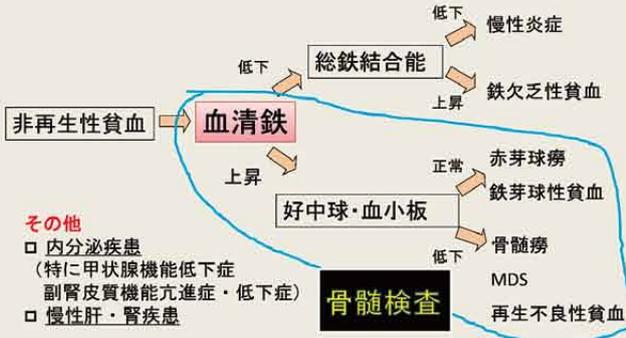
AZPIによる骨髄抑制

ちなみに
鉄濃度はそれぞれ、
やや低値～正常範囲でした

72

非再生性貧血の鑑別

73



骨髄検査の実際

74

骨髄検査

75



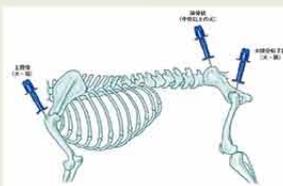
イリノイ型 (15, 18G)
(骨髄液採取用)



ジャムシディ針
(8, 11, 13G)
(骨髄生検用)

穿刺部位

76



猫～中型犬：上腕骨・大腿骨
大型犬：腸骨稜

上腕骨：骨頭のくぼんだところを穿刺



大腿骨：長軸方向に気をつけて穿刺



* 検査のチャンスは基本的に1回しかないので、診断価値のあるサンプルがとれるまで複数箇所を穿刺する

Surgeon 57, 2006

骨髄塗抹標本の見方

77



骨髄組織がうまく採取
できたかどうかをチェック

このブツブツが骨髄組織

穿刺1回あたり、10枚ぐらい作製する

各種染色法 (骨髄液塗抹標本)

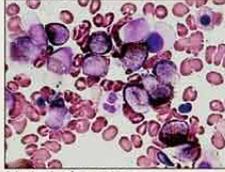
78

- **ニューメチレンブルー染色**
⇒ 骨髄細胞の採取の確認
- **簡易染色 (ヘマカラー・ディフクイックなど)**
核の染色が不良、塩基性顆粒が難染
⇒ ある程度の診断は可
- **ライト・ギムザ、メイ・ギムザ**
核網構造が良染、アズール顆粒・特殊顆粒も染まる
⇒ 診断に最適
- **特殊染色**
異常細胞の増殖 (白血病の分類)

特殊染色

未固定・無染色標本を使用

- **ペルオキシダーゼ**：骨髄球系・骨髄芽球が陽性
リンパ球系は陰性
- **非特異エステラーゼ**：単球系は陽性
- **鉄染色**：鉄芽球は環状に陽性
- **アルカリフォスファターゼ**：慢性骨髄性白血病の診断
- **ズダンブラック**：脂質を染色



79

骨髄吸引に関するQ&A

1. 重度の貧血の場合はどうしたら？

- 重度貧血(犬<15%, 猫<10%)では輸血後に実施
(結局、検査の後に必要になることが多い…)
- 十分な酸素化

2. 血小板が少ないのですが…

- 血小板が5万/ μ l以上あれば、1次止血に異常が出ることは少ない
- 顕著な減少(1万未満)や採血後の止血が困難な症例は、輸血後に実施するか、もしくは検査を回避

80

骨髄吸引に関するQ&A

3. 穿刺により、骨折することはありますか？

- 検査に用いる穿刺針の直径は骨の短径の1/3未満にする
(トイ種はレントゲンで判断する)
- 超小型犬や若い猫では18G針でも骨髄液は採取可能

4. 痛みはないでしょうか？

- 麻酔導入前：ブトルファノール、NSAIDs
検査後：数日NSAIDsを投与することあり
- 当日もしくは翌日には跛行が消失

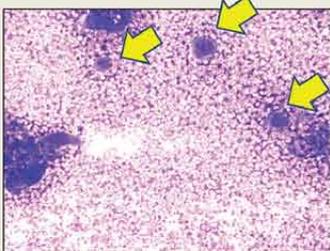
81

骨髄塗抹標本の見方

1. 骨髄がとれているかどうか ⇒ 巨核球を探す
2. 細胞の充実度を評価 ⇒ 血液による希釈、脂肪髄
3. ME比をおおよそ計算 ⇒ 偏りがいないか
4. 異常な細胞が増殖していないか ⇒ 腫瘍性疾患の有無
5. 赤芽球系、骨髄球系それぞれのステージについて評価

82

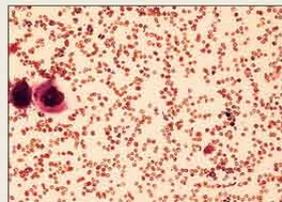
1. 骨髄がとれているかどうか⇒巨核球を探す



- 低倍で巨核球が観察されればOK
- 巨核球が見えなければ穿刺をやり直し
- ニューメチレンブルー、簡易染色でよい

83

2. 細胞の充実度を評価



希釈髄：血液の混入で希釈

⇒もう一回穿刺が必要



脂肪髄：骨髄細胞の喪失

⇒再生不良性貧血？

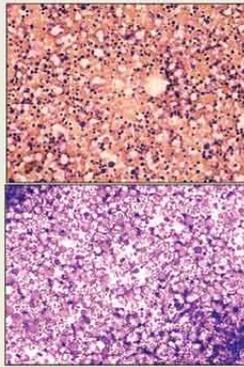
84

2. 細胞の充実度を評価

低形成：細胞充実度が低い
脂肪組織 > 骨髄細胞

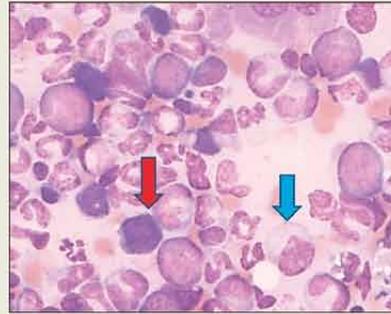
正形成：細胞充実度が正常
脂肪組織：骨髄細胞 = 1 : 1

過形成：細胞充実度が高い
脂肪組織 < 骨髄細胞



85

3. ME比をおおよそ計算（骨髄球系/赤芽球系）

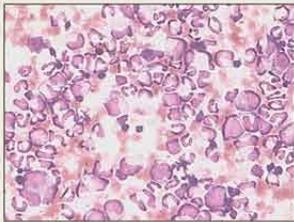


核と細胞質が濃い
(赤矢印) のが赤芽球系

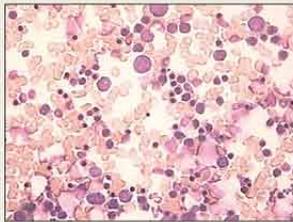
細胞質が薄い (青矢印)
のが骨髄球系

86

3. ME比をおおよそ計算（骨髄球系/赤芽球系）



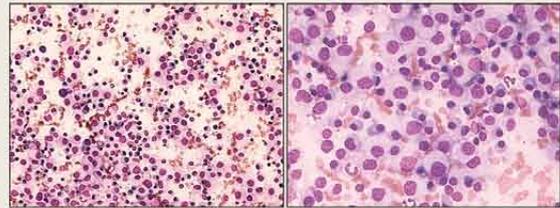
M/E : 約10
骨髄球系の過形成



M/E < 0.5
赤芽球系の過形成

87

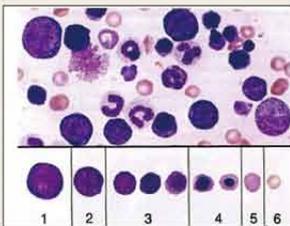
4. 異常な細胞が増殖していないか



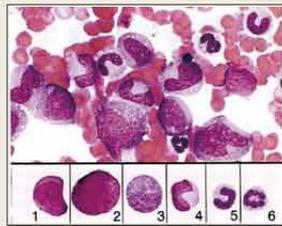
多発性骨髄腫

88

5. 赤芽球系、骨髄球系のステージについて評価



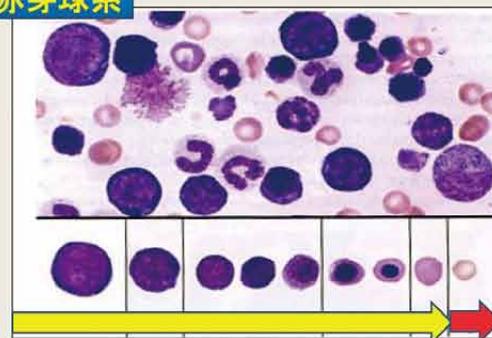
赤芽球系



骨髄球系

89

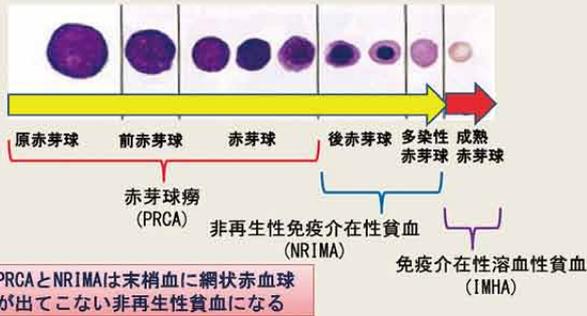
赤芽球系



原赤芽球 前赤芽球 赤芽球 後赤芽球 多染性赤芽球 成熟赤芽球

90

赤芽球系の疾患



骨髓検査症例

Case 4

ミニチュアダックス 雌 11歳
主訴：発熱、貧血、ふらつき

血液検査

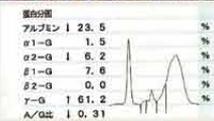
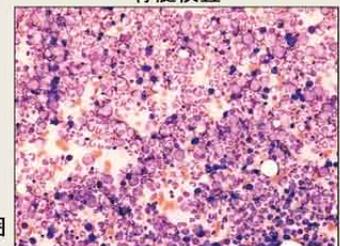


RBC (x10 ⁹ /μL)	238	WBC (/μL)	48400
HCT (%)	14	Band-N	0
Hb (g/dL)	5.3	Seg-N	46464
MCV (fl)	63.9	Lym	1452
MCH (pg)	22.3	Mon	484
MCHC (g/dL)	34.9	Eos	0
Plat (x10 ³ /μL)	1148	Bas	0
RPI	0.07		
自己凝集	(-)	CRP(mg/dl)	0.20

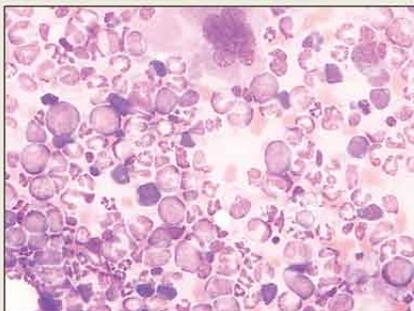
追加検査

- 抗核抗体 陰性
- リウマチ検査 陰性
- クームス検査 陰性
- 血清鉄 **上昇**
- 総鉄結合能 正常範囲
- A/G比 低下

骨髓検査

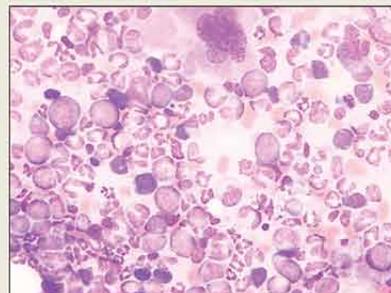


骨髓塗抹標本の評価



1. 採材
2. 細胞の充実度
3. ME比
4. 異常な細胞
5. 赤芽球系と骨髓球系の評価

骨髓塗抹標本の評価

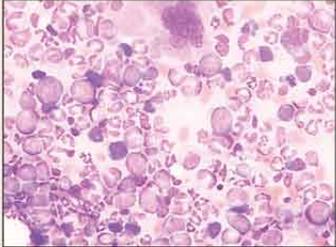


1. 採材⇒○
2. 細胞の充実度⇒高
3. ME比⇒2:1ぐらい
4. 異常な細胞⇒なし
5. 赤芽球系と骨髓球系の評価

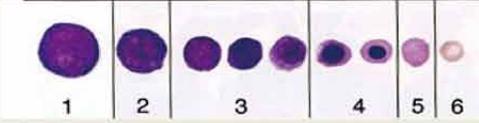
97

<診断>

非再生性免疫介在貧血 (NRIMA)



下図の4・5が観察されない



98

Case 5

ウェルシュコーギー 雌 6歳
主訴：発熱、貧血

血液検査



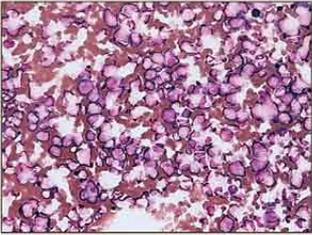
RBC (x10 ⁶ /μL)	125	WBC (/μL)	7300
HCT (%)	7	Band-N	0
Hb (g/dL)	2.6	Seg-N	5256
MCV (fl)	60.0	Lym	1387
MCH (pg)	20.8	Mon	511
MCHC (g/dL)	34.7	Eos	146
Plat (x10 ³ /μL)	956	Bas	0
RPI	0.00		
自己凝集	(-)	CRP(mg/dl)	0.90

99

追加検査

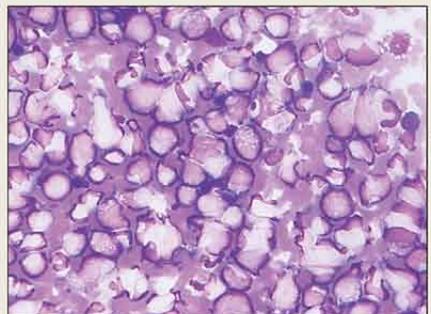
骨髄検査

- 抗核抗体 陰性
- リウマチ検査 陰性
- クームス検査 陰性
- 血清鉄 284 μg/dl (94-122)
- 総鉄結合能 正常範囲



100

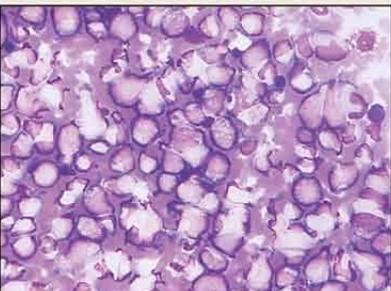
骨髄塗抹標本の評価



1. 採材
2. 細胞の充実度
3. ME比
4. 異常な細胞
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価

101

骨髄塗抹標本の評価

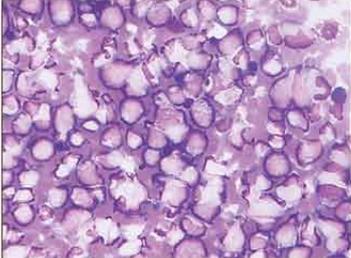


1. 採材⇒○
2. 細胞の充実度⇒高
3. ME比⇒Mばかり?
4. 異常な細胞⇒なし
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価⇒赤芽球系ほぼなし

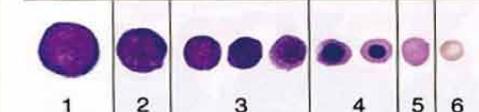
102

<診断>

赤芽球癆(PRCA)



下図の3, 4, 5がほとんど観察されない



Case 6

シーザー 雄 3才
 フィラリア検査時にPCV 27%
 その後2週間でPCV 21%に低下
 元気食欲あり



血液検査

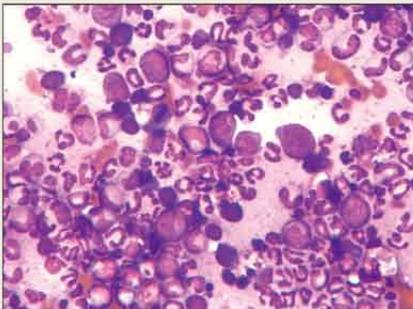
RBC (x10 ⁶ /μL)	232	WBC (/μL)	17600
HCT (%)	18	Band-N	0
Hb (g/dL)	5.3	Seg-N	16936
MCV (fl)	78.0	Lym	2288
MCH (pg)	22.8	Mon	2288
MCHC (g/dL)	28.1	Eos	176
Plat (x10 ³ /μL)	29.2	Bas	0
RPI	0.29		
自己凝集	(-)	CRP(mg/dl)	0.20

追加検査

- 直接クームス試験：陰性
- 抗核抗体：陰性
- リウマチ因子：陰性
- バベシア遺伝子：陰性

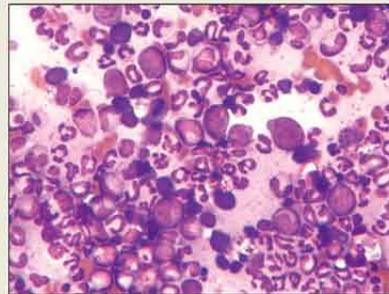
血清鉄：313 μg/dl (94-122)
 総鉄結合能：281 μg/dl

骨髓塗抹標本の評価



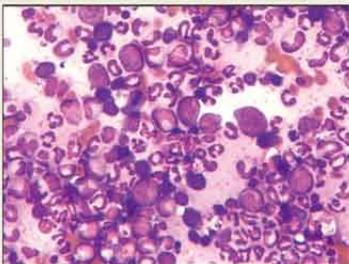
1. 採材
2. 細胞の充実度
3. ME比
4. 異常な細胞
5. 赤芽球系と
骨髄球系の評価

骨髓塗抹標本の評価



1. 採材⇒○
2. 細胞の充実度⇒高
3. ME比⇒2:1ぐらい
4. 異常な細胞⇒なし
5. 赤芽球系と
骨髄球系の評価

骨髓塗抹標本の評価



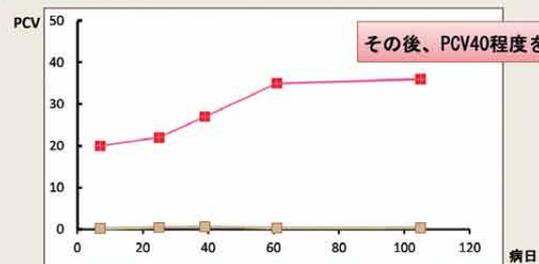
下図の3, 4, 5がほとんど
観察されない



非再生性免疫介在性貧血



治療経過



109

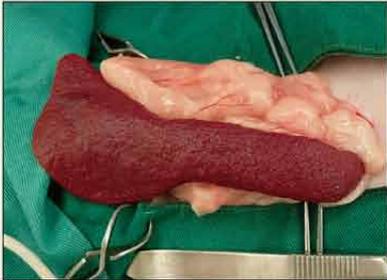
3年半後・・・再発

PCV 20%, RPI=0.44
↓ 1か月後
PCV 21%, RPI=0.21
↓ 2か月後
PCV 35%, RPI=0.16
↓ 2か月後
PCV 17%, RPI=0.02 **再々発**

投薬内容
PSL 4 mg/kg CsA 6 mg/kg
PSL 4 mg/kg CsA 6 mg/kg
LEF 1.6 mg/kg
PSL 2 mg/kg CsA 6 mg/kg
LEF 1.6 mg/kg

110

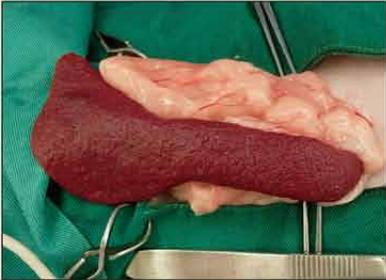
内科療法に反応せず、脾摘を実施



＜病理検査＞
髓外造血の亢進

111

内科療法に反応せず、脾摘を実施



脾摘後、約2年半経過

PCV : 30前後を維持
CsA 4 mg/kg 隔日投与
LEF 3.3 mg/kg SID

112

IMHAに対する脾摘の効果 → IMHAは報告がある

Retrospective Study
Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 18(3) 2008, pp 254-261
doi:10.1111/j.1479-4232.2008.00191.x

Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003-2006)

人医療域ではIMHAに対し脾摘が効果的であることが報告されており、
獣医療でも効果があるのかどうか検討した

方法：10頭のIMHAに罹患した犬に対して脾摘を実施

結果：10頭のIMHAの犬に脾摘を実施したところ、9頭が寛解に至った
また、4頭は免疫抑制剤が不要であった

結論：IMHAに対し脾摘を実施すると、予後が改善される可能性がある

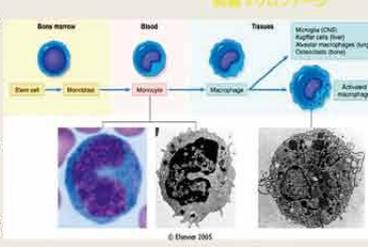
113

脾摘の効果 取るか取らざるか

- 抗体や補体が結合した血球がマクファージによって破壊されることを防ぐ
- 抗体の産生を低下させる
- MPSは肝臓などにも存在

＜適応＞
難治性の場合
薬の副作用が著しい場合
脾機能亢進

＜不適応＞
血液感染原虫がいる場合
敗血症
麻酔リスクが大きい場合



114

Case 7

シーザー 去勢済雄 12歳
主訴：慢性の下痢 ふるえ

血液検査

RBC (x10 ⁶ /μL)	507	WBC (/μL)	2800
HCT (%)	32	Band-N	0
Hb (g/dL)	10.5	Seg-N	2212
MCV (fl)	63.8	Lym	336
MCH (pg)	20.6	Mon	252
MCHC (g/dL)	32.3	Eos	0
Plat (x10 ³ /μL)	22	Bas	0
RPI	0.79		
自己凝集	(-)	CRP(mg/dl)	0.2

汎血球減少



115

追加検査

- 抗核抗体 陰性
- リウマチ検査 陰性
- クームス検査 陰性
- 血清鉄 正常範囲
- 総鉄結合能 正常範囲
- 異常グロブリン 検出されず

アルブミン	49.5	%
α1-G	4.3	%
α2-G	5.3	%
β1-G	5.9	%
β2-G	0.0	%
γ-G	135.0	%
A/G比	0.98	

TP 7.2 g/dl, Alb 2.4g/dl

116

追加検査

117

骨髄塗抹標本の評価

1. 採材
2. 細胞の充実度
3. ME比
4. 異常な細胞
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価

118

骨髄塗抹標本の評価

1. 採材⇒○?
2. 細胞の充実度⇒中
3. ME比⇒評価不可
4. 異常な細胞⇒多
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価⇒どちらもほぼなし

119

<診断>

多発性骨髄腫

120

Case 5

ミニチュアシュナウザー 雌 5歳
主訴：発熱、白血球減少

血液検査

RBC (x10 ⁶ /μL)	460	WBC (/μL)	2700
HCT (%)	31	Band-N	0
Hb (g/dL)	8.1	Seg-N	729
MCV (fl)	74.9	Lym	1944
MCH (pg)	22.7	Mon	27
MCHC (g/dL)	30.4	Eos	0
Plat (x10 ³ /μL)	61	Bas	0
RPI	0.08		
自己凝集	(-)	CRP(mg/dl)	17.0

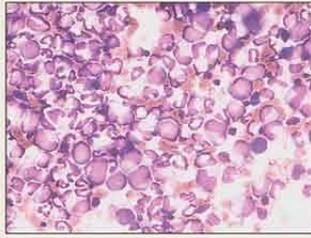
汎血球減少

追加検査

- 抗核抗体 陰性
- リウマチ検査 陰性
- クームス検査 陰性
- 関節穿刺 正常

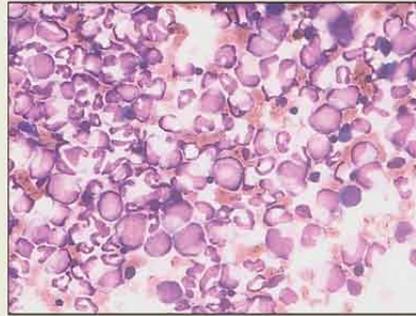
- 血清鉄 正常範囲
- 総鉄結合能 正常範囲
- エストロゲン濃度 正常範囲

骨髄検査



121

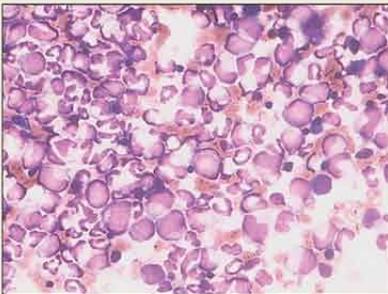
骨髄塗抹標本の評価



1. 採材
2. 細胞の充実度
3. ME比
4. 異常な細胞
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価

122

骨髄塗抹標本の評価



1. 採材⇒○
2. 細胞の充実度⇒高
3. ME比⇒Mばかり?
4. 異常な細胞⇒なし
5. 赤芽球系と骨髄球系の評価⇒赤芽球系ほぼなし

123

骨髄組織には顆粒球系が多いのに、末梢血では白血球数(好中球)が少ない

→免疫学的な破壊が関与

<診断>

免疫介在性好中球減少症

⇒免疫抑制量のプレドニゾロンで寛解

124

まとめ

- 貧血の症例は、まず貧血の分類から
- ほとんどは非再生性貧血
- 骨髄検査が必要な症例を鑑別する

125

Question



126