

プリンシプル血液疾患の臨床

新戦略による 貧血治療

総編集●金倉 譲
専門編集●山崎宏人

中山書店

序

〈プリンシプル血液疾患の臨床〉シリーズの一冊である本書のテーマは「貧血」である。既刊のテーマである白血病やリンパ腫・骨髄腫は、それぞれが一つの疾患概念であり広義の診断名である。したがって、各疾患領域の診断手順は統一されており、抗がん剤を用いた化学療法を行うという治療方針にも共通性がある。一方、「貧血」は独立した病名ではなくあくまでも症状の一つに過ぎないため、病態はもちろん診断法や治療法も異なる多種多様な疾患が含まれている。このことは、白血病やリンパ腫あるいは骨髄腫を専門とする血液内科医は多いものの、貧血全般を専門に掲げる血液内科医がほとんど見られないことにも表れている。

また、貧血症状を来す疾患は、そのほとんどが良性疾患であるため、患者のみならず医療者側も重く受け止めていないことがある。更に、たとえ高度な貧血であっても「輸血」を用いると急場をしのげることも、安易な診療につながる危険性をはらんでいる。

こうした事情を考慮し、本書ではいくつかの工夫を試みた。まず、貧血を発症機序の共通性に基づいて4領域に分類し、各章の構成はあえて統一せず、それぞれの疾患群の特性にあった内容とした。

- 「造血必須物質の欠乏による貧血」では、日常診療でもっとも遭遇する鉄欠乏性貧血の理解を深めるために、話題のピロリ菌除菌療法、鉄代謝のバイオマーカーおよび栄養指導についてミニレクチャーを設けた。
- 「溶血性貧血」の存在診断自体は比較的容易であるものの、その後の病型分類にしばしば難渋することから、全体の診断手順を俯瞰した後、各病型における診療のコツをそれぞれの専門家に紹介していただいた。
- 「骨髄不全とその周辺疾患」は互いの鑑別診断がしばしば困難なため、まず、検査・診断のポイントについて集中的な解説を試みた。
- 「続発性貧血」では、造血器疾患ではないために見落とされがちな anemia of chronic disease (ACD) と薬剤性貧血を取り上げた。
- また、序章では初期研修医を対象として、実際の血液検査データを用いた具体的な診断手順を再現した。

本書は、初めて貧血患者を担当する初期研修医、新米血液内科医、更には他の血液疾患領域のスペシャリストであるベテラン血液専門医を対象とした、よくばった内容になっている。本書で紹介された診療のコツと最新の知見が、明日からの日常臨床の一助になれば幸いである。

2014年5月

金沢大学附属病院輸血部

山崎宏人

序章

初診時のアプローチ	山崎 宏人	2
-----------	-------	---

第1章

造血必須物質の欠乏による貧血

鉄欠乏性貧血	山崎 宏人	10
Advice from Expert 鉄剤処方時のコツ		16
Mini Lecture 鉄剤不応性/再発性鉄欠乏性貧血に対する <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法	今野 武津子	19
Mini Lecture 鉄代謝のバイオマーカー	生田 克哉, 畑山 真弓, 伊藤 巧	23
巨赤芽球性貧血	大西 康	29
Basic Point 悪性貧血 (PA) と VB ₁₂ 発見の歴史		30
Basic Point 検査所見で注意すべき点		34
Advice from Expert VB ₁₂ 値が高いときの注意点		35
微量元素 (亜鉛/銅) 欠乏による貧血	宮腰 重三郎	38
Advice from Expert 知っておきたい銅欠乏性貧血の診断例		41
腎性貧血	友杉 直久	42
Advice from Expert EPO 産生に影響する因子		45
Mini Lecture 貧血患者に対する栄養指導	岩田 加壽子, 原 なぎさ	53

第2章

溶血性貧血

病型診断の進め方	唐澤 正光	60
Basic Point 血管外溶血と血管内溶血		63
自己免疫性溶血性貧血 (温式)	亀崎 豊実	66
Topics ステロイド短期併用低用量リツキシマブ療法		74
Pitfall Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血	亀崎 豊実	76
寒冷凝集素症	石田 陽治, 小宅 達郎	79
発作性寒冷ヘモグロビン尿症	石田 陽治, 藤島 行輝	84

発作性夜間ヘモグロビン尿症	西村 純一	87
Topics OPTIMA 試験		91
遺伝性球状赤血球症	和田 秀穂	99
赤血球酵素異常症	菅野 仁	106
サラセミア	服部 幸夫, 山城 安啓	110
Basic Point 胎児細胞あるいは組織のサンプリング		118
Basic Point fetal cells in maternal blood		118
不安定ヘモグロビン症	菅野 仁	121

第3章

骨髄不全とその周辺疾患

検査・診断

免疫病態の診断	中尾 眞二	126
Basic Point 6pUPD と HLA アレル		130
異形成所見	栗山 一孝	134
骨髄病理	伊藤 雅文	142
染色体分析・遺伝子検査	南谷 泰仁, 黒川 峰夫	150
Basic Point 5q-症候群		151
Advice from Expert monosomal karyotype (MK)		154
フローサイトメトリーを用いた表面形質の解析	緒方 清行, 山元 由美	157
Basic Point The MDS foundation (国際 MDS 財団)		160
画像検査	小澤 栄人	162
骨髄異形成症候群の病型分類	松田 晃	166
Basic Point 小児不応性血球減少症 (RCC) の問題点		170
Basic Point IPSS の問題点		172
Basic Point WPSS と refined WPSS の問題点		174
Topics 遺伝子変異を組み込んだリスク分類の可能性		175
再生不良性貧血〈成人〉	山崎 宏人	177
Mini Lecture ATG 投与後の EBV 再活性化とその対策	大畑 欣也	193
再生不良性貧血〈小児〉	谷ヶ崎 博	196
Topics 完全ドナー型造血不全についての最新知見		201
Topics ATG 製剤の評価について		203

Topics	造血不全の遺伝的背景の究明	206
Fanconi 貧血	矢部 みはる	208
Basic Point	Fanconi 貧血 (FA) 患者の造血幹細胞移植の適応	210
Pitfall	成人 Fanconi 貧血—小児科医からのアドバイス	213
	坂口 大俊, 高橋 義行, 小島 勢二	214
	先天性角化不全症	220
	石川 隆之	220
Topics	アザシチジン治療と従来の治療の比較試験の詳細	227
Mini Lecture	5q-症候群	230
	通山 薫, 岡本 秀一郎	230
Pitfall	ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance)	
	安藤 恵子, 大屋敷 一馬	234
Pitfall	鉄芽球性貧血	237
	藤原 亨, 張替 秀郎	237
	骨髄異形成症候群 (小児)	240
	上野 浩生, 真部 淳	240
	赤芽球癆	249
	廣川 誠, 澤田 賢一	249
Mini Lecture	輸血後鉄過剰症	257
	鈴木 隆浩	257

第4章

続発性貧血

	anemia of chronic disease (ACD)	白杵 憲祐	264
Basic Point	フェリチン		268
Topics	鉄代謝の自然免疫における役割		270
Advice from Expert	エリスロポエチン (EPO) の使用とがん		271
	薬剤性貧血	半下石 明	273
	索引		281

鉄欠乏性貧血

Point

- ▶ 血清鉄低下のみでは診断せず、必ずフェリチンの低下を確認する。
- ▶ 貧血の原因となる消化管疾患や婦人科疾患などの検索を必ず行う。
- ▶ 治療の第一選択は経口鉄剤である。
- ▶ 高度の貧血であっても症状が乏しい場合は安易な輸血は避ける。
- ▶ フェリチン値が正常化するまで経口鉄剤は中止しない。

赤血球に含まれるヘモグロビン（hemoglobin；Hb）は、体内の各組織に酸素を運搬する働きを担う。Hbはヘムとグロビンから構成され、酸素と結合する鉄はヘムの合成に必要不可欠である。鉄は錆びる（すなわち酸化する）と赤くなる。同様に、Hbの鉄も酸素と結合すると赤くなる。これが、血液が「赤色」を呈している理由である。

鉄欠乏性貧血（iron deficiency anemia）は、Hb合成に必須の鉄が不足することに起因する「赤血球系造血障害」の一つであるものの、簡便な診断方法と治療法がすでに確立されていることから、必ずしも血液専門医の診療を必要とはしない。実際、多くの一般内科医がその診療にあたっており、日常診療で考慮することもほとんどない。しかし、その手軽さから、診断や治療が必ずしも適切ではない事例も散見される。

疫学

鉄欠乏性貧血の正確な頻度は明らかではないが、わが国における女性の罹患率は10%程度、20～50歳未満の女性に限れば20%程度と推測されている。また、貧血の診断基準は満たさないものの、潜在的な鉄欠乏状態は女性の約半数に上るとされる。一方、成人男性の鉄欠乏性貧血は2%以下と少ない。

先進国のなかでも、日本の鉄欠乏性貧血罹患率は高いとされる。飽食の時代といわれながら、鉄欠乏性貧血の頻度が増加傾向にあるのは、食生活の変化や過度のダイエットなどによる摂取不足が原因と推測される。海外では鉄の摂取不足を補うための施策を積極的に展開している国もある。わが国においても、個々人の努力に任せるのみならず、国全体としての予防対策が必要かもしれない。

① 鉄の体内分布

所在部位		鉄結合物	機能	鉄量 (mg)	総鉄量に対する割合 (%)
血液中	赤血球	ヘモグロビン	酸素の運搬	2,600	65
	血漿	トランスフェリン	鉄の運搬	0.003	0.1
組織内 (細胞質内, ミトコンドリア内)	フェリチン ヘモジデリン	鉄の貯蔵	520	13	
			480	12	
	ミオグロビン	酸素の貯蔵	0.13	6	
	その他 (酵素など)		微量	3.9	

成人全鉄量 3~4 g (男性 50 mg/kg, 女性 30 mg/kg)

Hb 1g=鉄 3.4 mg

(Andrews NC. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. 2008¹⁾をもとに作成)

生体内の鉄代謝

鉄代謝に関する知識は、鉄欠乏性貧血の病態生理を理解するうえで有益である。

鉄の体内分布

成人の体内には3~4 g (男性 50 mg/kg, 女性 30 mg/kg) の鉄が存在し、その2/3は赤血球中のHbに結合している。残りの大部分はフェリチンやヘモジデリンに結合した「貯蔵鉄」であり、その他、①¹⁾に示すように少量ずつさまざまな様式で存在している。

体内での鉄動態 (②)

ヒトは食物から鉄を取り込んでいる。1日の食事に含まれる鉄量は約10~15 mgで、そのうちわずか10~15%程度が吸収される。鉄の吸収は十二指腸~上部空腸の管腔側上皮細胞に発現する二価金属輸送体 (divalent metal transporter 1; DMT1) を介して行われる。DMT1は二価の金属イオンのみが通過できる。食物に含まれる鉄は、ヘム鉄と非ヘム鉄に分けられる。肉や魚などの動物性食品に多く含まれるヘム鉄は二価鉄 (Fe^{2+} , 第一鉄) のため、十二指腸粘膜からそのまま吸収され、その吸収率は20~30%程度である。一方、非ヘム鉄は野菜や海藻などの植物性食品に多く含まれる鉄で、その吸収率は5%程度にすぎない。これは、非ヘム鉄の多くが三価鉄 (Fe^{3+} , 第二鉄) として食物中に存在するため、そのままではDMT1を通過することができず、チトクロームbによっていったん二価鉄に還元される必要があるからである。腸上皮細胞に吸収された二価鉄は、基底膜側の鉄トランスporterであるフェロポーチン-1 (ferroportin-1)^{*1}を介して腸上皮細胞から循環血漿中に入る。この際、二価鉄は三価鉄へと酸化されトランスフェリンと速やかに結合する。このようにして食物を通じて吸収される鉄は、1日にわずか1 mg程度である。この鉄吸収の繊細な調節には、肝臓で合成されるヘプシジンが関与している。ヘプシジンはフェロポーチン-1を分解することによって細胞内から血漿中への

MEMO

フェリチン

分子量が約450,000の蛋白質。H鎖とL鎖の2種類のサブユニットが24個集合したヘテロポリマー構造で、その内部に三価鉄原子を最大4,500個収容可能。

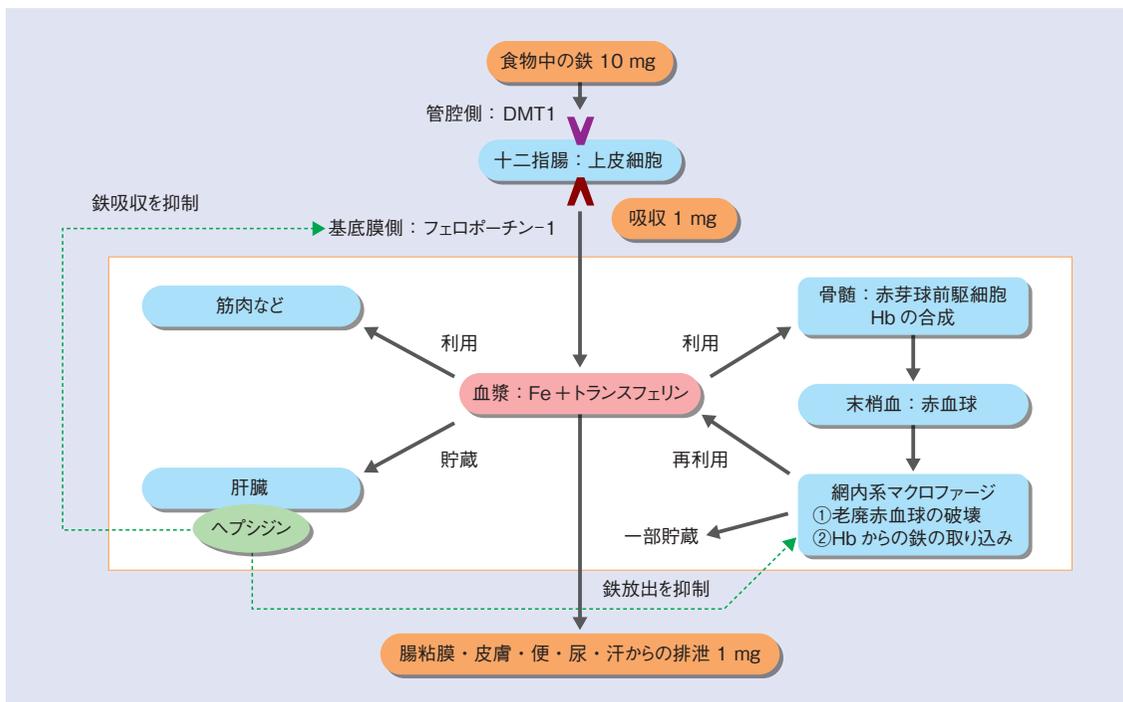
トランスフェリン

分子量が約80,000の糖蛋白質。1分子あたり2原子の三価鉄と非常に高い親和性で結合する。

ヘプシジン

主に肝臓で産生されるヘプチドホルモンで、消化管での鉄の吸収やマクロファージからの鉄の放出を抑制することによって、鉄の細胞内から細胞外への排出を阻害する機能を有する。貧血に伴ったエリスロポエチンの産生亢進時や低酸素状態ではヘプシジンの発現が抑制されるため、鉄吸収が亢進する。逆に血漿中の鉄量増加時はヘプシジン発現を増加させることで鉄吸収を抑制している。なお、インターロイキン-6などの炎症性サイトカインは、体内鉄量と無関係にヘプシジンを増加させる。慢性炎症による貧血の進行にはこの機序が関与している。

*1 フェロポーチン-1とも表記される。



② 体内における鉄動態

DMT1: divalent metal transporter 1

(Andrews NC. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. 2008¹⁾をもとに作成)

MEMO

女性の鉄喪失

① 1回の月経量は40～80 mLなので、1回の月経による鉄喪失は20～40 mg (Hb 1 gは鉄3.4 mgを含有する)、② 妊娠中の胎児への鉄補給は300 mg、③ 授乳による鉄喪失は30 mg/mL。

鉄排出を低下させ、細胞内に鉄を蓄えることによって鉄吸収を抑制している。

一方、生体内には鉄の能動的な排出機構は備えられていないものの、腸粘膜や皮膚の脱落、あるいは便・尿・汗などととも1 mg程度が排泄されるため、出納のバランスがとれている。

このように、体内の鉄はわずかな出入りがあるものの、生理的な状態ではほぼ同量を維持している。そのため、出血などによる鉄の喪失、摂取量の低下、あるいは需要の増大などが加わると、容易に鉄欠乏状態に至ってしまう。実際、成人女性の場合は月経による出血で1日平均2 mg、妊娠した場合は胎児への鉄補給も加わり1日平均3 mgの鉄が必要となるため、特別に意識して鉄分を摂取しない限り常に鉄不足の状態にある⁽³⁾。

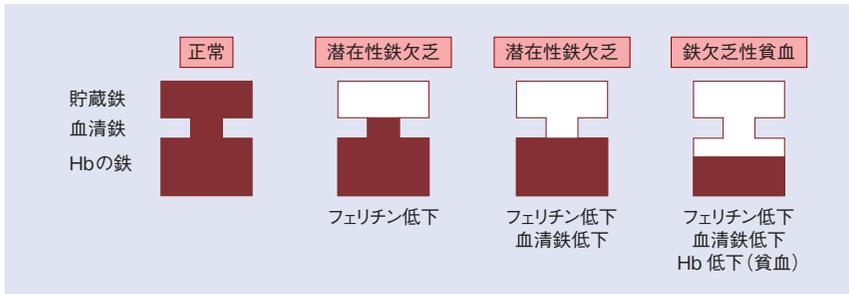
なお、赤血球産生に必要なHb合成には1日あたり20 mgの鉄を必要とするが、その大部分は古くなった赤血球を脾臓(網内系)のマクロファージが破壊することによって得られる鉄を再利用している。

③ 鉄の1日必要量

成人女性	
妊婦	3 mg
非妊婦	2 mg
閉経後	1 mg
成人男性	1 mg
小児	0.5 mg
乳児	1 mg

原因

鉄欠乏性貧血は、ヘムの構成成分の一つである鉄イオンが不足し、ヘム合成が障害された結果、Hbが合成されなくなるために生じる貧血である。鉄欠乏をきたす原因としては、①出血による鉄の喪失(月経、消化管疾患、婦人科疾



4 鉄欠乏の病期

患など), ②鉄供給の減少(偏食や胃切除後あるいは *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染などによる鉄吸収不足など), ③鉄需要の増大(妊娠や成長期など)がある。なお, マラソンやテニスなどのスポーツ選手では, 物理的破壊によって少量の血管内溶血が起こり, その結果, ヘモグロビン尿が産生され鉄喪失を引き起こすことがある。

ヒトの消化管内に寄生して消化管壁から血を吸う「鉤虫」が鉄欠乏性貧血の原因となる場合がある。通常は栄養状態の悪い発展途上国でよくみられるが, 海外渡航歴がある場合には注意深い問診が必要である。

鉄欠乏の病期

前述したように, 通常, 体内の鉄量は一定に保たれている。しかし, 何らかの原因で鉄が不足すると, まず貯蔵鉄の減少が始まる。これはフェリチン値の低下に反映される。鉄不足が持続すると, 貯蔵鉄は枯渇しているが貧血には至っていない「潜在性鉄欠乏」状態を経て, 最終的に鉄欠乏性貧血を発症する(4)。

症状

鉄欠乏性貧血では, 貧血の一般的な症状のほか, 鉄欠乏自体による特有の症状がみられる。

貧血を呈する疾患に共通の症状として, 易疲労感, 全身倦怠感, 頭痛, めまいなど組織の酸素不足による症状のほか, それを代償しようとして生体が反応する脈拍・心拍出量・呼吸数の増加に伴う動悸・息切れがある。しかし, 貧血がゆっくりと進行した場合, これらの症状は自覚されにくい。すなわち, 症状の程度と Hb 値のレベルとは必ずしも相関せず, 貧血の進行速度が大きく影響する。

診察上は, 皮膚・粘膜・眼瞼結膜の蒼白, 浮腫のほか, 頰脈, 頰呼吸, 機能性収縮期雑音, 頸静脈雑音などを認めることがある。

鉄欠乏性貧血に特有の症状として, 匙状爪 (spoon nail) が有名であるものの, 健康診断のシステムが発達した現在では実際の臨床現場で認めることはめった