

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

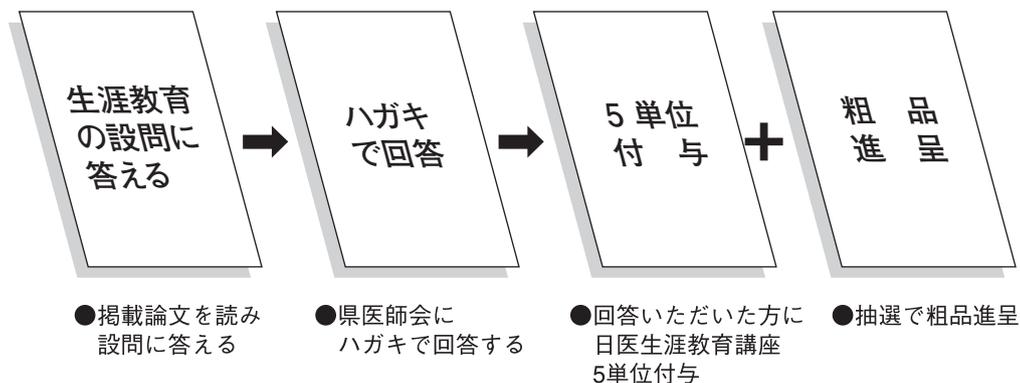
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



こどもの貧血—よもやま話—

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児血液腫瘍科 百名 伸之

【要旨】

小児科の日常診療で、貧血は最も一般的な血液疾患であり、その大部分は鉄欠乏によるヘモグロビン産生障害である。小球生低色素性貧血を呈し、鉄剤の補充により速やかに改善するので親御さんからは大変感謝される。しかし、時に再燃を繰り返したり、鉄剤に反応しなかったりすると、小児科医としてはちょっと気まづくなる。さらに貧血以外の所見があったりすると、一気に気が重くなる。往々にして、重大な疾患が隠れている症例には忘れたころに遭遇するものである。本稿では、これまで当センターで経験したこどものさまざまな貧血症例を紹介し、診断に至る過程、病態生理、治療、その後の経過について述べる。また、一般外来における貧血診断のフローチャートを提示し、日常診療で診断を誤らないコツをについて述べる。さらに鉄代謝の最近の知見を紹介し、鉄剤の無用な補充に対して注意を喚起したい。

I はじめに

貧血は小児血液疾患のなかで最も頻度が高い。特に鉄欠乏によるヘモグロビン合成障害は、生理的に鉄需要が大きい乳幼児期、思春期には一般外来でしばしば遭遇する貧血である。末梢血液の血算と、血清鉄、総鉄結合能、不飽和鉄結合能、さらに血清フェリチン値を測定することで診断は容易であるが、ときにpit fallに陥ることがある。また鉄欠乏以外の貧血も頻度は低いものの鑑別診断、治療のうえで重要なものが多々ある。本稿では実際の症例を提示しながら小児貧血の日常診療におけるキーポイントを解説する。また、鉄代謝についての最近の知見についても述べたい。

II 症例提示

【症例1】

14歳の男の子。身長174cm、体重54kgの精悍な中学生。サッカー部でレギュラーとして活躍している。ある日、めまい、立ちくらみで開

業医を受診した。蒼白顔貌以外の異常は認めず、血液検査は表1のようであった。明らかな

表1 検査結果

RBC	445 × 10 ⁴	/μl
Hb.	6.9	g/dl
Hct.	25.1	%
MCV	57	fl
MCH	15.4	pg
MCHC	27.3	%
Retic.	32	% ₀₀
WBC	6800	/μl
Plt.	37.5 × 10 ⁴	/μl

TIBC	540	μg/dL
UIBC	532	μg/dL
血清鉄	8	μg/dL

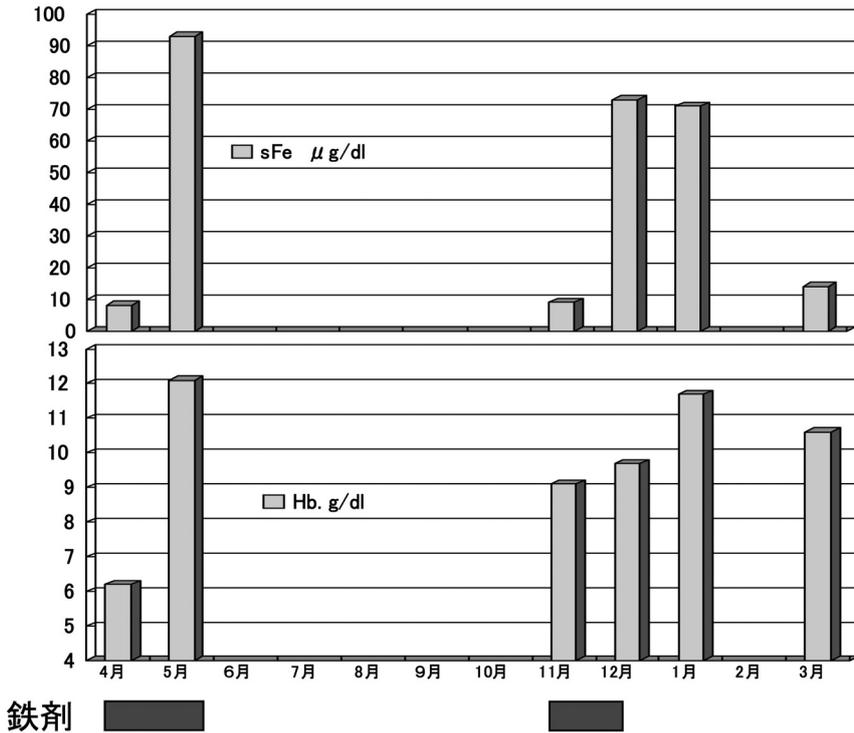


図1 治療経過1

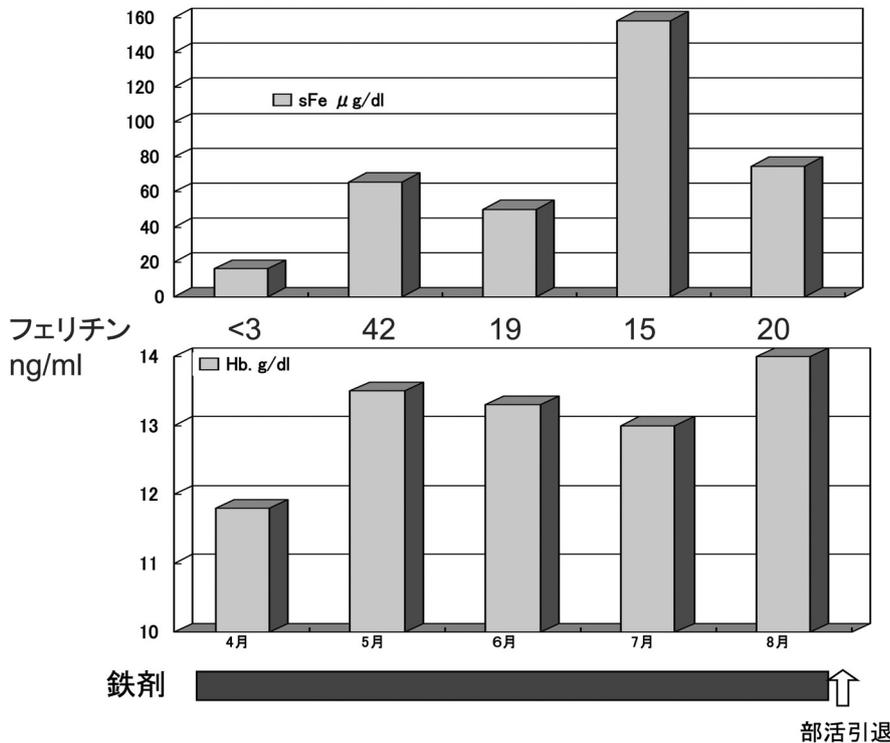


図2 治療経過2

開始された。予想通り速やかに貧血は改善したものの、中止すると再燃を繰り返すため紹介となった(図1)。さて、本症例でこのように難治性であったのは如何なる原因であろうか。鉄欠乏以外の原因があるのであろうか。実はある検査値がフォローされていなかったことが原因であった(図2)。フェリチンは網内系での貯蔵鉄の指標であり、鉄欠乏性貧血では貯蔵鉄が枯渇しているためフェリチンが著減している。本例では紹介時に<3ng/mlであり、このため鉄剤補充を中止すると再燃していたようである。このフェリチン値をフォローし、正常化し安定するまで補充を続けたところ完全に貧血は回復した。もう一点重要なことは年齢とスポーツである。思春期は第二の成長期で鉄需要が増しており、さらにサッカーでの過激な運動で赤血球寿命も短縮していたのであろう。実際、部活を引退した後に補充を中止したところ、貧血の再燃はみられなくなった。鉄欠乏性貧血については以上の点に留

小球性低色素性貧血であり、血清鉄低下、総鉄結合能の上昇から鉄欠乏性貧血の診断で鉄剤が

意して診療することが重要である。なお、フェリチン測定(精密)については、保険請求時に



鉄欠乏性貧血の病名が必須である。

【症例2】

2歳の女の子。5日間の発熱、咳、鼻水で急病センターを受診。肺炎の診断で入院したが、貧血が認められた(表2)。詳細な病歴では以前から軽い貧血があったようだが、精査はされていなかった。検査結果をよく見るとMCV 52flと極端な小球性である。しかもRBCは高く、血清鉄、フェリチンは正常である。すなわち、本症例は非鉄欠乏性小球性貧血という範疇に入りそうである。末梢血標本をみると特徴的な標的赤血球が散見された(図3)。さらに家族歴を詳細に聴取すると、父、父方叔母、父方従兄弟に貧血があるという。しかも、叔母のひとは新生児期に重症黄疸の既往、もうひとは妊娠中重度の貧血で鉄剤静注にも不応であったとのこと。これらから、何らかの遺伝性のヘモグロビン異常を疑ってヘモグロビン

表2 検査結果

RBC	565 × 10 ⁴	/μl	AST	33	IU/L
Hb.	9.4	g/dl	ALT	8	IU/L
Hct.	29.5	%	LDH	401	IU/L
MCV	52	fl	血清鉄	22	μg/dL
MCH	16.7	pg	フェリチン	96	ng/ml
MCHC	31.9	%	CRP	12.9	mg/dl
Retic.	32	% ₀			
WBC	23700	/μl			
seg	66	%			
lym	24	%			
mon	5	%			
eos	2	%			
A.ly	1	%			

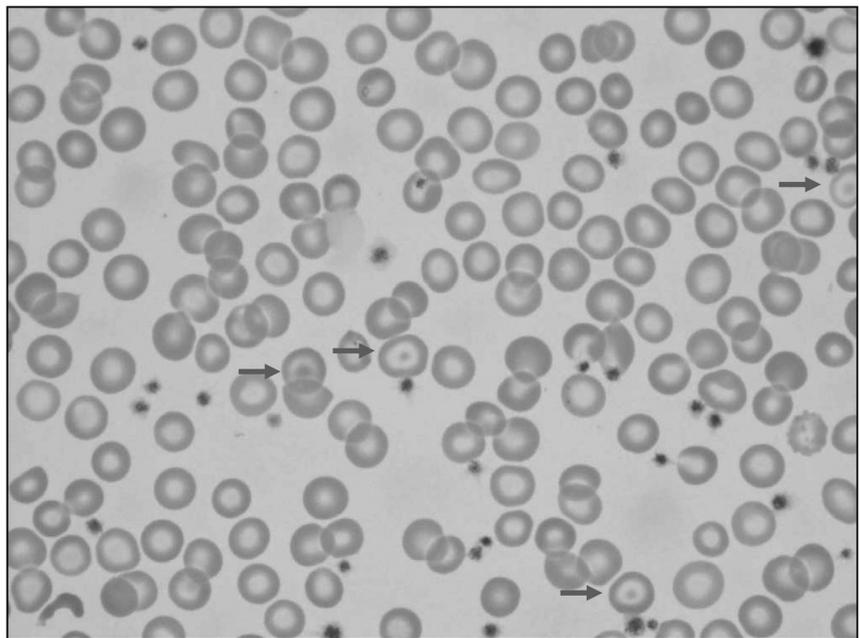


図3 末梢血液塗抹標本

ン分析を行なったところ、HbF およびHbA₂の上昇が判明した(図4)。すなわちβサラセミアが疑われたのである。確定のため遺伝子解析を行なったところβグロビン遺伝子のコドン15(TGG) → TAGのヘテロの変異が認められた。これは停止コドンであり、β⁰サラセミアの診断が確定した。本症例では重要な点がいくつか

挙げられる。まず家族の非鉄欠乏性貧血の鑑別診断がなされていなかったこと。とくに叔母は鉄剤の静注まで受けており、その前にある程度の鑑別診断を行なうべきであった。軽症サラセミアは妊娠で一過性に増悪するので要注意である。診断の手がかりは極端な小球性貧血である。鉄欠乏との鑑別のための指標は様々なもの

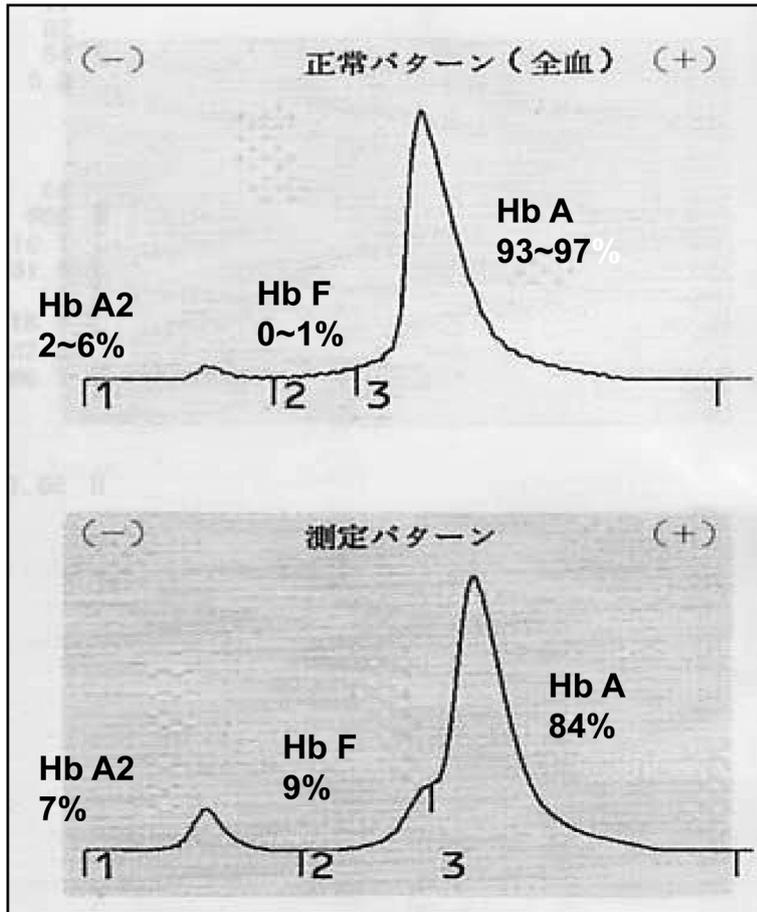


図4 ヘモグロビン分析結果

表3 検査結果

RBC	191 × 10 ⁴	/μl	AST	57	IU/L
Hb.	5.6	g/dl	ALT	56	IU/L
Hct.	17.4	%	LDH	710	IU/L
MCV	91	fl	T.Bil.	1.8	mg/dl
MCH	29.3	pg	D.Bil.	0.5	mg/dl
MCHC	32.3	%	血清鉄	194	μg/dL
Retic.	134	%	フェリチン	1158	ng/ml
WBC	11900	/μl	CRP	0.39	mg/dl
neut.	67	%			
lym	26	%			
mon	5	%			
eos	1	%			
A.ly	1	%			
Plt.	59.9 × 10 ⁴	/μl			

が報告されているが¹⁾、臨床上有用なものはMCV/RBC (× 10⁶/μl) である。この値がく

13のときはサラセミアの可能性が高く、本例でも $53/5.65 = 9.38$ であった。ヘテロの変異ではβグロビンは理論的に正常の半量は産生されるので貧血は軽度であり、見逃されているケースが多いと思われる。留意すべきことは、サラセミアでは通常鉄過剰状態にあり、鉄剤補充はむしろ禁忌ということである。無効で有害な治療を避けるためにも、早期に診断を確定することは重要である。日本人におけるヘテロ接合保因者の頻度は1,000人に1人といわれており²⁾、けっしてまれな疾患ではない。ちなみに、当センター開院後の1年半ですでに3家系を診断している。

【症例3】

5歳の男の子。既往歴は特にない。発熱、咳があり風邪との診断。しかしその後も発熱が6日間続き、活気なく顔色が悪いため再受診。このとき肝腫大と高度の貧血が認められ、血液腫瘍を疑われて紹介となった。検査所見では(表3)、正球性正色素性貧血、網状赤血球増加、間接ビリルビン上昇、LDH上昇があり、他の血球異常はみられなかった。骨髓穿刺では異常細胞を認めず、赤芽球系は過形成であった。以上の結果から溶血性貧血を考えて追加検査を行なった。ハプトグロビンは<10mg/dlと低下し、直接クームス試験陽性から免疫性溶血性貧血と考



え、さらに寒冷凝集素128倍、マイコプラズマ抗体80倍より、マイコプラズマ感染症に続発する寒冷凝集素症と診断した。末梢血液像は連鎖形成を呈しており(図5)、免疫性溶血性貧血に特徴的であった。本症例では、臨床症状から腫瘍性疾患が疑われたが、一般検査で溶血性貧血の診断は容易であった。以下、寒冷凝集素性溶血性貧血について述べる。定義：自己赤血球に対する冷式抗体(寒冷凝集素)が増加し、これにより溶血性貧血をきたす。分類：特発性はほとんど成人で、まれである。続発性はマイコプラズマ肺炎、ウイルス感染、伝染性単核症によるものが多い。病因：自己抗体はIgMクラスに属し、補体結合性がある。認識抗原はIi式血液型物質。病態：身体の寒冷暴露→赤血球が寒冷凝集素と結合→補体結合→血管内、肝臓での破壊。診断：正球性正色素性貧血、網状赤血球増加、肝腫大。寒冷凝集素上昇は512倍以上であるが、それ以下のこともある。本症例では肝腫大がやはり特徴的であった。また、末梢血標本の連鎖形成も重要な所見であり、できれば検鏡の習慣をつけたい。溶血は自然に回復するが、重症の場合はステロイドが有効である。本症例もプレドニン2mg/kg内服で速やかに改善し、以後再燃はみられていない。

【症例4】

生後2か月の男児。周生期、家族歴は特記事項なし。生後早期より白血球減少で

紹介されたが、好中球 $> 500/\mu l$ で感染所見なく、経過観察していたが、白血球は徐々に回復していた。ところが生後2か月のある日、発熱、活気・哺乳不良で急病センターを受診。採血で高度の貧血が認められた(表4)大球性正色素性で、網状赤血球は増加しておらず、鉄欠乏もみられない。LDHの上昇もなく溶血は否

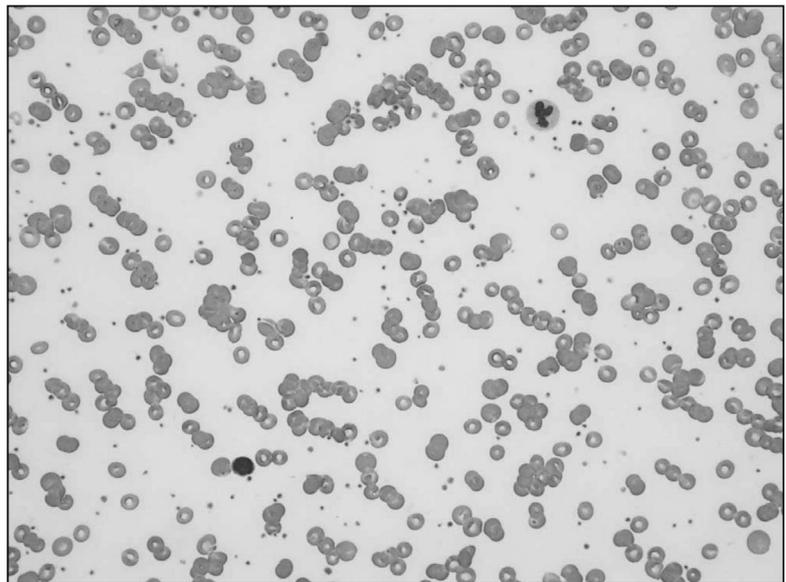


図5 末梢血液塗抹標本

表4 検査結果

RBC	122×10^4	/ μl	AST	26	IU/L
Hb.	4.0	g/dl	ALT	19	IU/L
Hct.	12.5	%	LDH	297	IU/L
MCV	102	fl	血清鉄	31	$\mu g/dL$
MCH	32.8	pg	フェリチン	146	ng/ml
MCHC	32.1	%	CRP	<0.1	mg/dl
Retic.	14	%			
WBC	1500	/ μl			
seg	39	%			
lym	49	%			
mon	5	%			
eos	3	%			
A.ly	0	%			
Plt.	52.4×10^4	/ μl			



機序解明の点からも小児期の重要な貧血である。

以上、典型的症例を提示したが、基本的知識があればこどもの貧血の鑑別は決して困難ではない。ここで一般小児外来における診断のフローチャートを示す(図7)。小児では貧血を主訴として受診することは少ない。むしろ急性感染症等で採血した際に偶然発見されることも多く注意を要する。貧血が確認されれば病歴、家族歴、診察所

見から原疾患を推測し、赤血球恒数、網状赤血球数、赤血球形態から貧血の病態を考える。そのうえで緊急性、入院適応の有無を判断し、ただちに血液専門医を紹介することが肝要である。

Ⅲ 鉄代謝についての話題

近年、生体内の鉄代謝についてその詳細が明らかにされつつある。ここでは、貧血を診療する上で重要と思われる点について概説したい。

図8は、鉄の吸収、利用、喪失の概要を示している⁵⁾。経口摂取された3価鉄は、小腸上皮においてDcytbにより2価鉄に還元され、dimetal transporter1 (DMT1)によって取り込まれる。次いで上皮の血管側にあるferroportin1により血液中に運搬され、hephaestinで3価鉄となってトランスフェリンに結合し、血清鉄となる。血清鉄は骨髄の赤芽球にtransferrin receptor1 (TfR1) -HFE-β₂ミクログロブリン複合体により取り込まれ、ヘム鉄となってヘモグロビン合成に利用される。血清鉄の一部は肝臓において肝細胞に取り込まれ、フェ

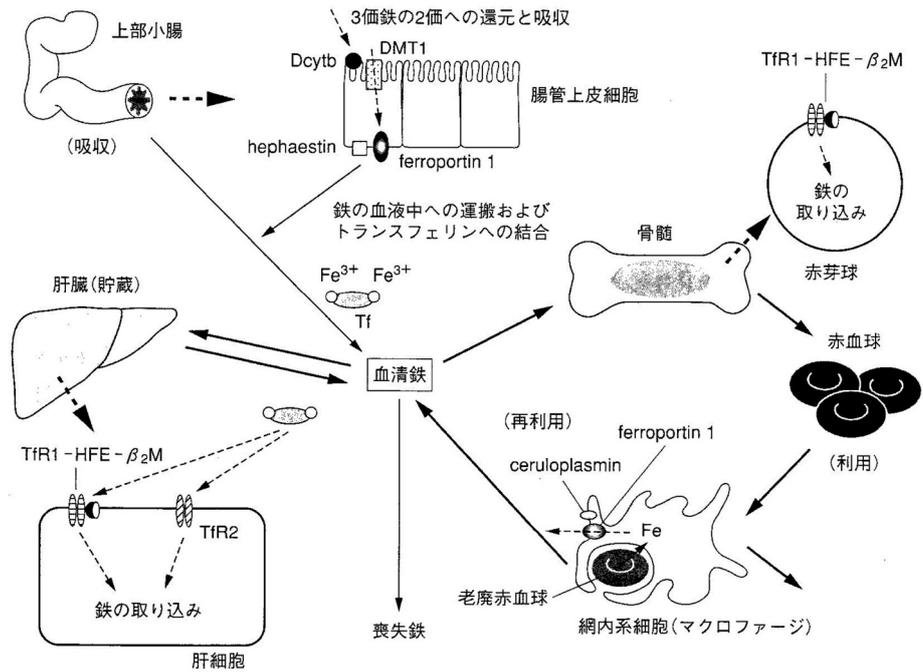


図8 生体内での鉄動態 (生田ら, Annal Review2006.)

リチンとして貯蔵鉄となる。一方、古くなった赤血球は網内系のマクロファージに貪食され、遊離した鉄はferroportin1により血中に放出されて血清鉄となり再利用される。体内の鉄は、腸管上皮の脱落や生理などにより不可避免的に喪失する。鉄代謝は、このように生体内で閉鎖回路を形成しており、能動的に排泄する機構は備わっていない。この点が重要で、過剰な鉄は肝臓や心筋に蓄積し、臓器障害を引き起こす。したがって、非鉄欠乏性貧血患者に対して鉄剤を補充することは禁忌である。一方、鉄欠乏状態では貧血をきたすが、貯蔵鉄の再利用でただちに貧血とはならない。ただし小児では、このような潜在的鉄欠乏において神経学的および行動異常をまねく恐れがあることが報告されており⁶⁾、注意を要する。

最後に、最近注目されているhepcidinについて述べる。消化管での吸収と網内系からの放出は造血状態や鉄貯蔵状態で調節されていることは上述したが、生体内でこれら調節を担う液性因子の存在が推測されていた。2000～2001

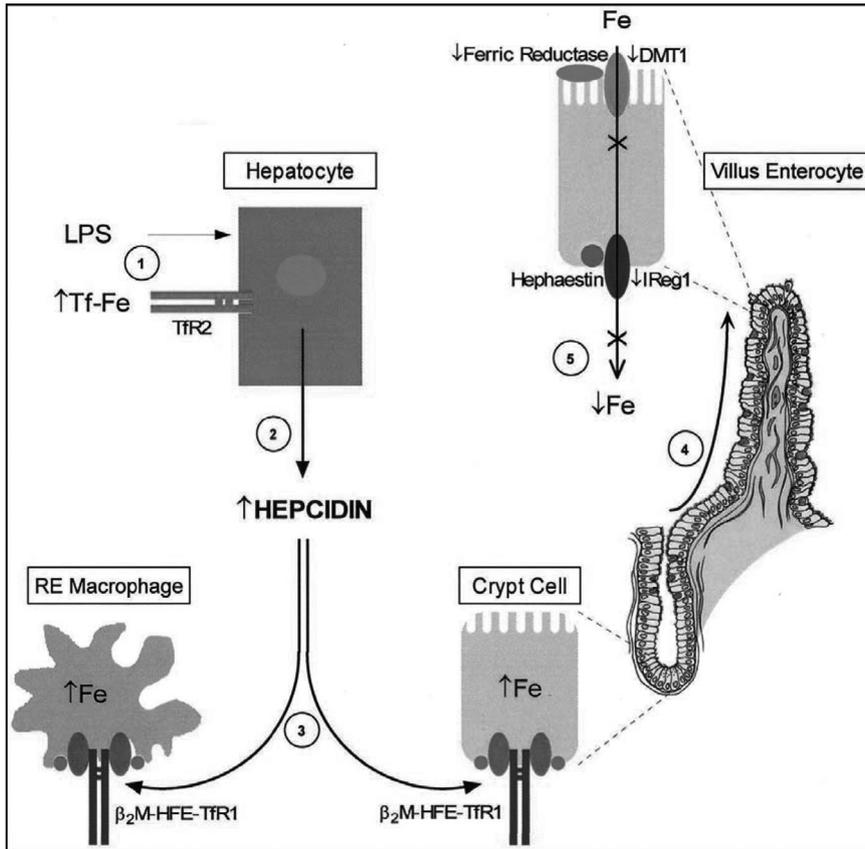


図9 Hepcidinによる鉄代謝の調節

(Fleming RE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001.)

①肝細胞での血清鉄の取り込み増加、リポ多糖体 (LPS) への暴露、②Hepcidinの産生、分泌増加、③網内系 (RE) マクロファージ、陰窩細胞による鉄取り込みと蓄積増加、④陰窩細胞の腸絨毛細胞への分化と鉄移送蛋白の発現低下、⑤食事中鉄の吸収低下。

貧血と鉄代謝は、古くて新しいテーマであり、日常診療に密接に関わるものである。本稿により、この分野についてあらためて理解が深まり、興味をもって診療にあたっただけであれば幸いである。

謝辞：ヘモグロビン分析とサラセミア遺伝子解析を行なっていただいた川崎医療福祉大学、原野恵子先生に深謝致します。

文献

- 1) Beyan C, et al: Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait. *Eur J Haematol.* 2007 Jun;78 (6) :524-6.
- 2) Imamura T, et al: Thalassemia in Japan, *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*, 48:2029-37. 1985.
- 3) Gazda HT, Sieff CA. Recent insights into the pathogenesis of Diamond-Blackfan anaemia.
- 4) Ohga S, et al: Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation, *Int J Hematol.* 79:22-30,2004.
- 5) 生田克哉, 他: 鉄関連分子の同定とその機能, 高久史磨編, *Annual Review 血液*, 中外医学社, 東京, 2006;80-88.
- 6) Yager JY, Hartfield DS.; Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 27:85-92, 2002.
- 7) Fleming RE, Sly WS.:Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:8160-2, 2001.

年に内因性抗菌ペプチドとして hepcidin が発見されたが、これが鉄過剰状態で肝臓で誘導されることが分かった。さらに hepcidin を過剰発現させたマウスは極度の貧血で死亡することが証明され、これにより hepcidin が鉄調節ホルモンであると考えられている (図9) ⁷⁾。小児でしばしばみられる炎症性疾患に伴う貧血は、リポ多糖や IL-6 により肝臓での hepcidin 産生が亢進し、鉄の網内系への蓄積と吸収抑制により血清鉄が減少して生ずることが理解される。また、遺伝性ヘモクロマトーシスにおける hepcidin の関与について、現在研究が進んでいるところである。



著者紹介



沖縄県立南部医療センター・
 小児血液腫瘍科
 百名 伸之

生年月日：
 昭和33年10月6日
 出身地：
 沖縄県 那覇市
 出身大学：
 北海道大学医学部
 昭和60年卒

略歴

昭和60年3月 北海道大学医学部医学科卒業
 昭和60年6月 琉球大学医学部附属病院医員
 (研修医)
 昭和61年12月 与那原中央病院 医師
 昭和62年6月 琉球大学医学部附属病院医員
 昭和63年1月 沖縄県立宮古病院医師
 平成1年4月 琉球大学医学部附属病院医員
 平成2年9月 琉球大学医学部小児科助手
 平成11年8月 琉球大学医学部小児科講師
 平成13年9月 米国ペイラー医科大学留学
 平成14年8月 琉球大学医学部小児科助教授
 平成17年12月 沖縄県立那覇病院小児科副部長
 平成18年4月～ 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児血液腫瘍科部長

専攻・診療領域

小児科・血液腫瘍

その他・趣味等

JAZZ・ギター・読書・自転車

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ(本巻末綴じ)でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：鉄欠乏性貧血について誤っているのはどれか。

- a. 小児では乳児期、思春期に多くみられる。
- b. 小球性低色素性貧血をきたす。
- c. MCV/RBC (×106/μl) <13のときは、サラセミアを疑う。
- d. フェリチンは正常以下に低下している。
- e. 鉄剤補充はヘモグロビン値が正常化した時点で終了する。

CORRECT ANSWER!

11月号(Vol.43)
 の正解

問題：新生児の体外式膜型人工肺 (ECMO) について間違っているものをひとつ選んでください

- 1) 一酸化窒素吸入療法 (iNO) は保険適応がないので治療選択としてはECMOが優先される
- 2) ECMOは生命補助装置であって、原疾患に対する直接的な治療効果はない
- 3) ECMOは重篤な循環障害時の循環補助としても用いられる
- 4) ECMOは沖縄県における先天性横隔膜ヘルニアの予後改善の一因である

正解 1