

血液・造血器疾患

A 血液型 blood type

1 ABO 式血液型

ABO blood groups

1 分類と型判定

赤血球の型抗原には A と B とがあり、血清中には自然抗体である抗 A (α) と抗 B (β) 抗体(凝集素)とがある。

抗 A 血清と抗 B 血清を標準血清として 2% 被検赤血球浮遊液との血球凝集反応の有無で血液型を A, B, AB, O の 4 型に分ける。これが“おもて”試験である。一方、A 型血球と B 型血球を標準血球として被検血清中の凝集素の有無を検査することで型判定を行うのが“うら”試験である(表 1)。

2 遺伝と型抗原の性状

ABO 型遺伝子座は 9 番染色体 q3.4 に存在する。A, B 遺伝子はそれぞれ A または B 転移酵素をコードしており、前駆物質である H 抗原に作用して A 型抗原または B 型抗原を生成する。なお、H 抗原は H 型前駆物質にフコース転移酵素が作用して生成される。A 抗原は H 抗原末端糖ガラクトース (Gal) への N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) の添加により、B 抗原はガラクトースへのガラクトースの添加により、それぞれの特異性が決定される(図 1)。

一方、O 遺伝子はこれらの生理活性を有する転移酵素をつくらないので H 抗原のままである。

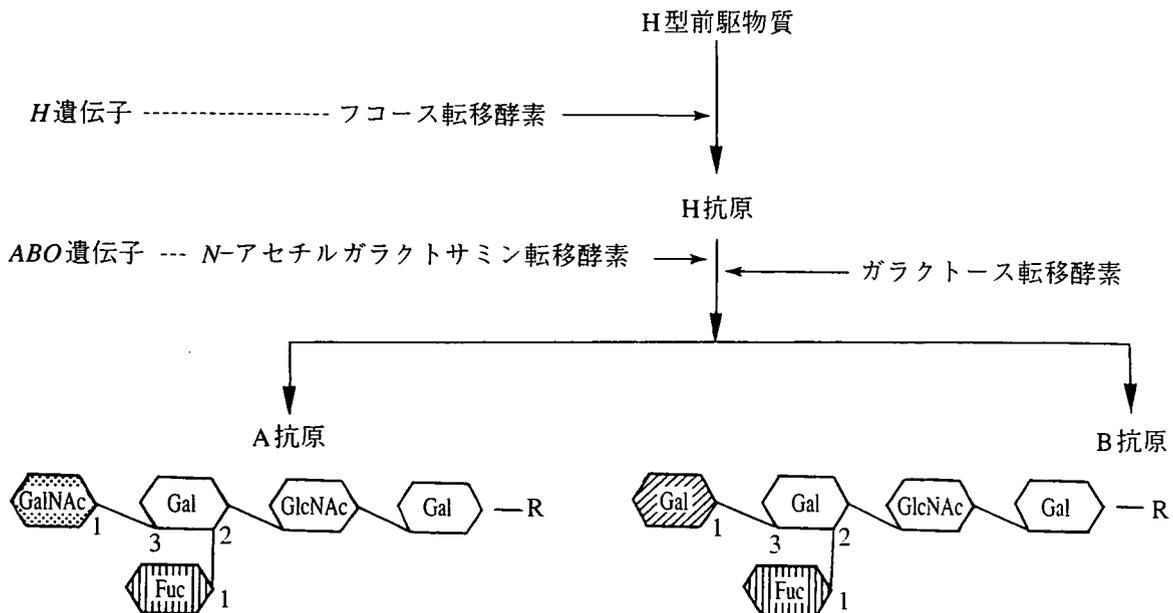
これら 3 複対立遺伝子は Mendel の法則に従って遺伝するが、A と B 遺伝子は O 遺伝子に対して優性で、A と B 遺伝子間には優劣はない。

ABO 型の出現頻度は人種や民族によって異なる。

表 1—血球と血清による ABO 式血液型の検査と日本人の頻度

血液型 表現型	遺伝子型	おもて試験(血球の反応)		うら試験(血清の反応)		血球の 型抗原	血清中の 凝集素	頻度 (%)
		抗 A 血清	抗 B 血清	A 型血球	B 型血球			
O	OO	—	—	+	+	—	抗 A, 抗 B	31.51
A	AA, AO	+	—	—	+	A	抗 B	37.33
B	BB, BO	—	+	+	—	B	抗 A	22.06
AB	AB	+	+	—	—	AB	—	9.10

図 1—A 抗原および B 抗原の構造と生成過程



日本人では A 型が最も多く、次いで O, B, AB 型の順で、およそ 4:3:2:1 の頻度である。

3 分泌型と非分泌型

A, B, H 抗原は、赤血球だけではなく、血漿、唾液、その他の体液中(胃液、胆汁、精液など)にも見出される。その抗原は分泌遺伝子 (Se) により調節されている。Se 遺伝子をもつヒトは分泌型とよばれ、日本人では 76% であり、欧米人とも差がない。

4 ABO 抗体

抗 A や抗 B 抗体(凝集素)は、それぞれ A, B 抗原をもたないヒトで産生される。これらの抗体はおもに IgM 抗体で、抗原と体温(37°C)で反応し、補体を活性化して血管内で赤血球を速やかに破壊し、輸血副作用(異型輸血)を引き起こす。新生児・乳児では 3~6 か月まで抗 A, 抗 B 抗体を産生しない。

2 Rh 式血液型

Rh blood groups

1 分類

Landsteiner & Wiener(1940) は、アカゲザル *Macacus rhesus* 赤血球に対するウサギ抗体と反応するヒト赤血球が、新生児溶血性疾患患児の母親に存在する抗体によっても凝集することを発見した。この赤血球はアカゲザルの名にちなんで **Rh (rhesus) 陽性**とよばれる。

Rh 式血液型は約 40 の異なった抗原から構成されており、3 種類(C, D, E, c, d, e)の命名がある。

2 遺 伝

Rh 式血液型の遺伝子座は 1 番染色体長腕にあり、三つの遺伝子座に C-c, D-d, E-e の 3 対の対立遺伝子が乗っている。D 抗原をもつヒトを Rh 陽性、もたないヒトを Rh 陰性とよぶ。

Rh 陽性は白人では 85% であるが、日本人では 99.5% である。

3 Rh 抗体

輸血や妊娠によって産生されうる Rh 抗体は IgG であり、輸血副作用 (Rh 型異型輸血) や新生児溶血性疾患 (P. 798 と Part F「新生児学各論」第 7 章「黄疸・新生児溶血性疾患」を参照) を引き起こす。Rh 式血液型の 6 種の血球抗原間には免疫原性に強弱があり、D が最も強く、次いで E, C, c, e 抗原の順である。

白人では Rh (D) 陰性者が 15% もいるので母子間不適合妊娠の機会が多いが、日本人では 0.5% と少ない。

B 赤血球系疾患

赤血球の増加は多血症、減少は貧血を呈する。

小児では一次性の真性多血症はまずみられない。二次性のものもまれで、先天性チアノーゼ型心疾患、異常ヘモグロビン症の一部および低出生体重児にみられる。

小児期の貧血は頻度が高く、その診断と治療は重要である。

貧血の分類は種々あるが、産生部位(骨髄)の障害

表 2—小児貧血の成因による分類

赤血球産生障害	骨髄機能障害によるもの	① 再生不良性貧血 ④ 先天性 ⑥ 後天性 ② 他の疾患に伴う貧血：感染症、腎不全、肝疾患、白血病、悪性腫瘍など
	無効造血	骨髄異形成症候群など
	造血物質の欠乏によるもの	① 鉄欠乏性貧血 ② 巨赤芽球性貧血：葉酸またはビタミン B ₁₂ 欠乏 ③ その他：蛋白、ビタミン B ₆ 、ビタミン C、銅などの欠乏
赤血球破壊の亢進(溶血性貧血)	赤血球自体に欠陥のあるもの	① 赤血球膜異常 ② 赤血球酵素異常 ③ ヘモグロビン異常
	赤血球外の原因によるもの	① 免疫機序によるもの ② 赤血球破砕症候群 ③ その他
赤血球の喪失	急性および慢性の出血によるもの	① 体内への出血 ② 体外への出血

表 3—小児期再生不良性貧血の分類

再生不良性貧血、 汎血球減少症	① 先天性 ①a Fanconi 貧血 (皮膚色素沈着, 低身長のほか母指や腎・泌尿器系などの多 発奇形を伴う, 常染色体劣性) ①b Estren-Dameshek 貧血 (奇形を伴わない, 家族性) ①c Shwachman 症候群 (脾外分泌機能不全を伴う骨髄機能異常症) ② 後天性 ②a 特発性再生不良性貧血 ②b 続発性再生不良性貧血 (薬物, 化学物質, 放射線, 肝炎後, 感染症など によるもの)
赤芽球低形成症 (赤芽球癆)	① 先天性 Diamond-Blackfan 貧血 (先天性赤芽球低形成症 congenital pure red cell anemia, 約半数で奇形を合併する) ② 後天性 特発性, 胸腺腫を伴うもの, ヒトパルボウイルス B19 による無形成発作 aplastic crisis, 感染症など

(再生不良性貧血など), 材料の不足 (鉄欠乏性貧血など), 破壊 (溶血性貧血など) および喪失 (出血など) に分けると理解しやすい (表 2)。

なお, Part F「新生児学各論」第 6 章「血液疾患」および第 7 章「黄疸・新生児溶血性疾患」も参照されたい。

1 再生不良性貧血

aplastic anemia

1 概念, 分類

末梢血での汎血球減少をきたす疾患で, その原因が骨髄造血能の低下によるものをいう。

わが国の本貧血の新患発生は 70~100 人/year である。先天性と後天性に分類される (表 3)。先天性はまれ (約 10%) ではあるが小児期に特徴的で, 汎血球減少を示す **Fanconi 貧血** と赤血球のみの低形成を示す **Diamond-Blackfan 貧血** がある。後天性には原因不明の特発性と薬剤や化学物質, 放射線被曝, 肝炎後などの続発性がある。頻度は後天性の特発性が最も高い (75%)。

2 病 因

造血幹細胞の分化成熟は, 種々の造血刺激因子やインターロイキンを含む細胞間相互作用物質により調節されており, 自己複製には骨髄微小環境も重要な役割を果たしている。この造血幹細胞の自己複製と分化成熟 (赤芽球系, 顆粒球系, 単球系, 巨核球系) が障害されると全 4 系統のいずれも産生低下をきたす。主として, 免疫学的機序の関与が考えられる。

Fanconi 貧血 では常染色体劣性遺伝性に染色体の脆弱性が生じる。FACA 遺伝子 (16q24.3) と FACC 遺伝子 (9q22.3) とが責任遺伝子として同定されている。

Diamond-Blackfan 貧血 では, 現在のところ責任遺伝子は判明していない。ヒトパルボウイルス B19 の感染は赤芽球の **aplastic crisis** (無形成発作) をきたす。

3 症 状

汎血球減少症の症状を呈する。

① 貧血症状: 顔色不良, 動悸, 息切れ, めまい, 易疲労感, 頭痛。

② 出血傾向: 血小板減少に基づく皮膚, 粘膜の点状ないし斑状出血斑, 鼻出血, 歯肉出血。重症では消化管出血, 血尿, 性器出血, 頭蓋内出血 (直接死因となりうる)。

③ 易感染性: 顆粒球減少に基づく重症感染症。

④ その他: 先天性では奇形や機能異常を合併することが多い。

4 診 断

症状と各種検査所見から診断する。重症度分類には表 4 が用いられる。

白血病, 骨髄異形成症候群 (MDS), 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), 悪性腫瘍の骨髄転移などを除外する。

① 末梢血所見: **汎血球減少症** を認める。正球形正色素性貧血で網赤血球は減少する。相対的リンパ球増加。

② 骨髄穿刺・生検所見: 骨髄の**無形成ないし低形成**を認める。赤芽球系のみの減少は **Diamond-Blackfan 貧血** や **赤芽球癆** である。

③ 骨髄細胞培養所見: 赤芽球前駆細胞 colony-forming unit-erythrocyte (CFU-E), 顆粒球-マクロファージ系前駆細胞 colony-forming unit-granulocyte (CFU-GM), 巨核球系前駆細胞 colony-forming unit-

表4 再生不良性貧血の重症度分類

重症	骨髄が低形成で、少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球数 < 500/ μ l 血小板数 < 20,000/ μ l 網赤血球数 < 20,000/ μ l
中等症	少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球数 < 1,000/ μ l 血小板数 < 50,000/ μ l 網赤血球数 < 60,000/ μ l (ただし、上記の重症に該当するものを除く)
軽症	上記以外のもの

megakaryocyte (CFU-Meg) などが減少する。

④ 鉄：血清鉄は上昇し、不飽和鉄結合能 unsaturated iron binding capacity (UIBC) は低下する。鉄回転 ferrokinesis は血清鉄消失速度の延長、赤血球鉄利用率の著減、血清および尿中エリスロポエチン (EPO) は高値を示す。

⑤ 染色体：Fanconi 貧血では正常核型を示すが、脆弱性があり、chromatid の異常 (chromatid break, exchange, gap など) がみられる。

⑥ その他：Fanconi 貧血や Diamond-Blackfan 貧血ではヘモグロビン F (HbF) が上昇する。

5 治療

治療の三本柱は、原因の除去、支持療法、造血回復である。

a. 原因除去

種々の薬剤(クロラムフェニコール、ペニシリン、テトラサイクリン、抗けいれん薬、鎮痛薬、抗腫瘍薬など)や化学物質(ベンゼンなど)や放射線が原因となりうる。疑わしいときはこれらを排除して造血回復を待つ。回復しない場合も多い。

b. 支持療法

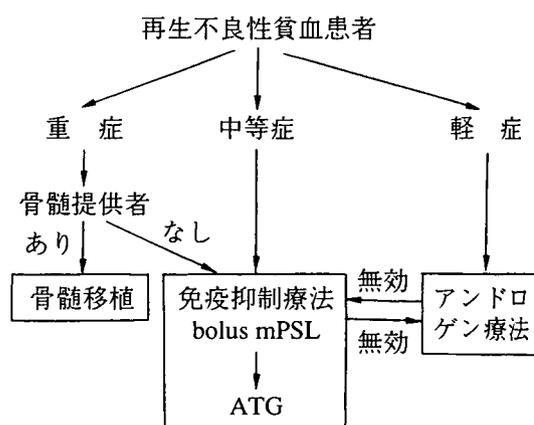
貧血に対しては Hb 7 g/dl 以上の維持を目標に赤血球輸血(白血球除去ヒト赤血球浮遊液やヒト赤血球濃厚液)やエリスロポエチンを投与する。

血小板減少に対しては明らかな出血症状または血小板数 5,000/ μ l 以下が血小板輸血(ヒト血小板濃厚液)の適応となる。HLA 一致ドナーが望ましい。

白血球(顆粒球)輸血は、効果が少ないうえ副作用もあり、通常は実施しない。

白血球減少に伴う感染症の予防・治療には強力な抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、 γ -グロブリン療法のほか、G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子 granulocyte colony-stimulating factor)や GM-CSF(顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 granulocyte macrophage colony-stimulating factor) が用いられ、極

図2 再生不良性貧血の治療方針



mPSL：メチルプレドニゾロン，ATG：抗胸腺細胞グロブリン。

めて有用である。

c. 造血回復

重症度分類を行い、図2に従って治療する。重症の場合は、適合ドナーがいれば骨髄移植(BMT)を含む造血幹細胞移植、なければ、または条件が整わなければ免疫抑制療法を行う。

[1] 免疫抑制療法

① メチルプレドニゾロン (mPSL) 大量療法：30~50%で寛解ないし血液学的改善が得られる。

② 抗リンパ球グロブリン antilymphocytic globulin (ALG) または抗胸腺細胞グロブリン antithymocyte globulin (ATG)：ウマの抗血清から得られたグロブリン製剤で、30~50%の有効率がある。副作用として発熱、発疹、血小板減少、アナフィラキシー、血清病などがみられるので十分な注意が必要である。このほか、シクロスポリン投与も注目されている。

[2] アンドロゲン療法

中等症ないし軽症に行う。効果発現まで比較的長時間の投与(3~6か月以上)を要する。副作用として肝障害、肝腫瘍誘発、男性化、糖尿病などに注意する。

表5 一骨髄異形成症候群のFAB分類

亜分類	末梢血	骨髄*1
1. 不応性貧血 refractory anemia (RA)	芽球<1%	芽球<5%
2. 鉄芽球を伴う不応性貧血 RA with ring sideroblasts (RARS)	芽球<1%	芽球<5% 環状鉄芽球≥15%
3. 芽球の増加を伴う不応性貧血 RA with excess of blasts (RAEB)	芽球<5%	芽球5~19%
4. 白血病になりかかっているRAEB RAEB in transformation (RAEB-t)	芽球≥5%	芽球20~29% (またはAuer小体を有する芽球の出現)
5. 慢性骨髄単球白血病*2 chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	芽球<5% 単球>10 ³ /μl	芽球5~<20% 芽球<5%+前単球増加

*1: $\frac{\text{赤芽球}}{\text{全骨髄有核細胞}} \times 100 (\%)$ ≥ 50% のときは赤芽球以外の細胞に対する芽球の割合。
 < 50% のときは全骨髄有核細胞に対する芽球の割合。
 全骨髄有核細胞とは、リンパ球、形質細胞、肥満細胞、およびマクロファージを除いた残りの細胞。
 *2: 小児では juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) が用いられている [慢性骨髄性白血病の項 (p. 482) 参照].

6 予 後

小児重症 / 中等症再生不良性貧血に対する HLA 適合同胞からの BMT の成功率は 90% 以上である。

また、ATG とシクロスポリンの併用療法の 5 年生存率は 80~90% と著しく改善している。しかし、Fanconi 貧血の 50% 生存率は 2 年と、予後は悪い。

2 骨髄異形成症候群

myelodysplastic syndrome (MDS)

1 定義, 概念

末梢血で貧血, 白血球減少, 血小板減少のいずれかまたはこれらの組み合わせの血球減少症を呈するが, 骨髄での造血は正常ないし過形成をきたす。いわゆる無効造血を認める。各血球系に種々の形態異常がみられる。一般に, 高齢の男性に多く, 小児ではまれと考えられてきたが, 最近増加している。

本態は多機能幹細胞のクローン性の分化と増殖の異常症で, 約 30% は急性白血病へ移行し, 予後不良である。白血化しない例でも感染死や出血死することが多い。

2 分類, 診断

FAB 分類がある (表 5)。

a. 末梢血液像

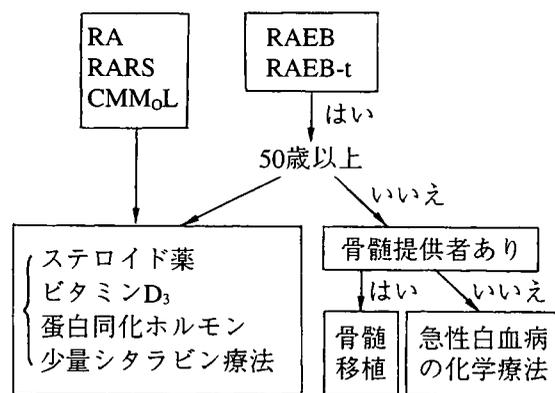
1 系統のみの血球減少は少なく, 汎血球減少, 貧血 + 血小板減少, 貧血 + 好中球減少などの組み合わせが多い。血球の形態異常を伴う。

b. 骨髄像

正形成ないし過形成で, 表 5 に従って末梢血液像と骨髄像から診断する。

① 赤血球系: 巨赤芽球, 多核赤芽球, 環状鉄芽球などがみられる。

図 3 一骨髄異形成症候群の治療指針



② 顆粒球系: 顆粒の減少, パルオキシダーゼ陽性顆粒, 好中球過分葉などがみられる。

③ 巨核球・血小板系: 単核の小巨核球, 巨大血小板などがみられる。

c. 鉄代謝

無効造血所見を呈する。特に, 不応性貧血 (RA) と RARS で著明。

d. 染色体異常

30~50% にみられる。5 番や 7 番染色体の欠失など種々の異常がある。正常核型のための例は, 染色体異常例よりも白血病へ移行しやすく, 予後が悪い。

Down 症候群では新生児期に一過性異常骨髄造血 transient abnormal myelopoiesis (TAM) を呈し, その後 MDS から AML-M7 (急性巨核芽球性白血病) に移行する病態がよく知られている。

3 治 療

図 3 の手順で行う。

3 鉄欠乏性貧血 iron deficiency anemia

1 定義

鉄欠乏のためにヘモグロビン (Hb) 合成の低下した貧血をいう。

2 頻度

小児の貧血のなかで最も多い。成長の著しい乳幼児期と学童期～思春期に多い。

3 病因, 病態生理

鉄の生体需要における負のバランスによってもたらされる病態である。p. 91 も参照。

a. 小児期の鉄代謝

生後6か月で貯蔵鉄は使い果たされる。

一定以上のHbを維持するには、鉄の吸収率を10%として5 mg/dayの摂取が必要である。母乳(0.7~1.0 mg/l)や牛乳中(0.5 mg/l)の鉄は少ないので、生理的にも離乳期(乳児期後半~幼児期前半)と、身体的発育が加速する学童期~思春期(特に女子)に鉄欠乏性貧血をきたしやすい。この間の感染や下痢、出血、過剰なスポーツは鉄欠乏を助長する。

b. 鉄欠乏の原因別分類

小児期鉄欠乏性貧血の原因としては、鉄供給の不足、鉄需要の増大、鉄の利用障害および鉄の喪失に分類されるが、これらが、単独にまたは複合して生じると貧血に至る。

4 症状

乳幼児では顔色不良、不機嫌、不活発、食欲不振、易疲労感がみられ、上気道感染を合併しやすい。学童期ではさらに動悸、息切れ、めまい、注意力散漫など自律神経失調症状を訴える。重症になると呼吸困難や心不全症状を呈する。他覚的には心基部の収縮期雑音や頸静脈部のコマ音を聴取する。

5 診断

末梢血液像と血清鉄が最重要である。

① 末梢血液像：小球性低色素性の貧血すなわち、MCV, MCH, MCHCが低下する。網赤血球は正常ないし軽度上昇する。赤血球形態は大小不同で奇形があり、中心蒼白が多くなっている。

② 骨髓像：赤芽球が増加し、顆粒球/赤芽球比(M/E)比が低下する。赤芽球内鉄顆粒が減少または消失する。

③ 血清鉄が低下(50 $\mu\text{g/dl}$ 以下)し、不飽和鉄結合能(UIBC)と総鉄結合能(TIBC)は上昇(400 $\mu\text{g/dl}$ 以上)し、鉄飽和率は低下(15%以下)する。血清フェ

リチンも低下する(<12 ng/ml)。

④ 一次的原因が鉄摂取不足にあるのか、あるいは代謝異常を含む先天的要因(先天性トランスフェリン欠乏症)や出血傾向、特発性肺ヘモジデロシス、消化管出血などによるのかの鑑別診断が大切である。

6 治療, 予後

原疾患を十分検索しながら鉄剤投与を行う。タンニン酸を含む茶やコーヒーは鉄吸収を阻害し、ビタミンCは促進する。

鉄剤投与後約1週間で網赤血球の増加がみられ、続いて、Hbが上昇してくる。貧血改善後も貯蔵鉄を正常化させるまで約3か月投与する。

離乳期、思春期貧血や食餌性の場合には食餌の改善も極めて重要である。慢性的な出血や感染は同時に治療する。輸血は原則的に行わない。予後は良好である。

7 主要な鉄欠乏性貧血

a. 未熟児貧血 anemia of premature infant

p. 792も参照。

胎生後半の胎児は骨髓造血と髄外造血が併存する。低出生体重児(早産児)は出生後後者が停止し、未熟な骨髓造血のみとなる。

未熟児早期貧血は生後1~2か月の未熟な骨髓造血が主たる原因で生じる**正球性正色素性貧血**で鉄剤には反応しない。

未熟児後期貧血は生後3~5か月以降に著明となる**小球性低色素性貧血**で、血清鉄は低下する。低出生体重児の急速な発育に伴い、鉄消費が亢進することに基づく。鉄剤によく反応する。

b. 学童貧血(思春期貧血) anemia of puberty

成長の加速する10~15歳頃にみられる鉄欠乏性貧血で、女子に多いのは月経による失血が主因である。過激なスポーツが加わると、貧血はさらに助長される(スポーツ貧血)。

c. 牛乳貧血 cow milk anemia

牛乳の連日多飲による慢性的鉄欠乏状態(離乳内容の偏りも加味)と牛乳アレルギーによる**蛋白漏出性胃腸症**による二次性の鉄吸収不全がおもな要因である。貧血のほか低蛋白血症や浮腫などを呈する。

d. 先天性トランスフェリン欠乏症 congenital atransferrinemia

常染色体劣性遺伝性に血漿トランスフェリン(ヘム合成に必要な鉄の供給を行う唯一の鉄結合蛋白)の欠乏のため血清鉄とTIBCの低下をきたす**小球性低色素性貧血**である。

肝と脾に著明にヘモジデリンが蓄積するいわゆる

ヘモジデロシスを呈する。鉄剤には全く反応せず、トランスフェリンの投与が有効である。

e. ヘリコバクターピロリ感染 *Helicobacter pylori* infection

胃のピロリ菌感染による鉄欠乏性貧血が知られており、除菌により改善するとの報告がある。

8 鑑別診断

a. サラセミア thalassemia

4「先天性溶血性貧血」3「異常ヘモグロビン症」の項を参照。

b. 鉄芽球性貧血 sideroblastic anemia

骨髄の環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血で、小球性低色素性赤血球と大球性正色素性赤血球の混じた二相性が特徴的である(2「骨髄異形成症候群」の項を参照)。

4 先天性溶血性貧血

congenital hemolytic anemia

常染色体遺伝性に赤血球の破壊、溶血が亢進し、骨髄での代償的造血機能を超えると貧血が生じる。赤血球膜の異常、赤血球酵素異常および異常ヘモグロビン症に分類される(表6)。

1 遺伝性球状赤血球症

hereditary spherocytosis (HS)

a. 定義, 病因

常染色体優性遺伝性に赤血球膜高分子蛋白(バンド3, protein 4.2 やスペクトリンなど)の異常により赤血球内にNa⁺が流入しやすくなる結果、水分量が増し、赤血球の球状化が起こる。このような赤血球は脾の単核食細胞系の狭い間隙を通過しにくくなり、捕捉されて溶血が生じる。わが国の先天性溶血性貧血のなかでは約70%と最も頻度が高い。

b. 症 状

主要症状は、貧血、黄疸、脾腫である。

このうち貧血は比較的軽度で、自覚症状に乏しいが、ウイルス感染によって増強する。

黄疸は小児の約半分に認められ、ウイルス感染によって増強する。患者の多くは新生児黄疸が中等度ないし強度で、遷延し、光線療法や交換輸血を受けた例もある。成人では胆石症が高頻度にみられる。

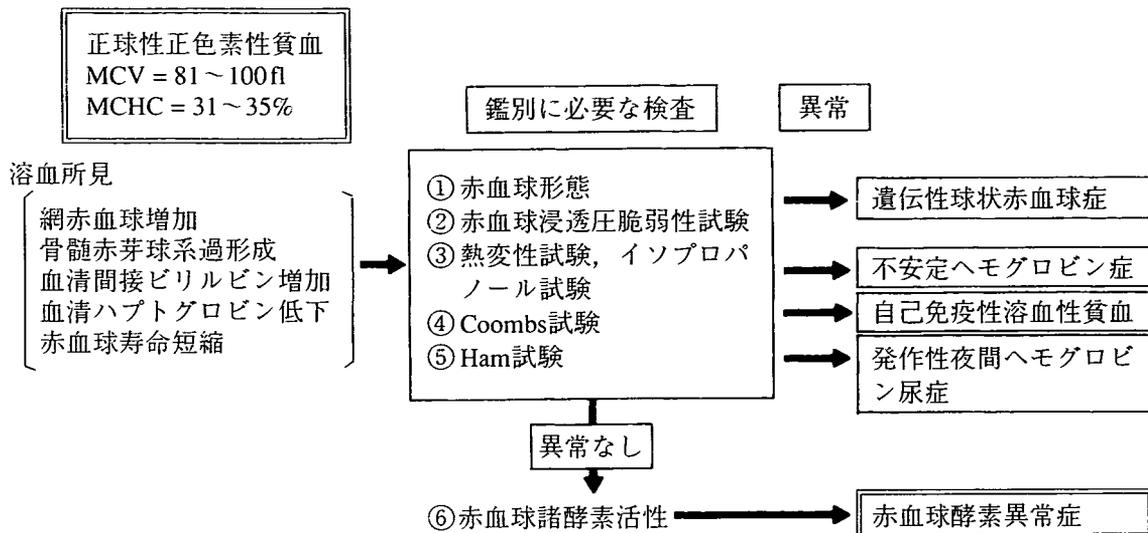
c. 診 断

家族歴に加えてHb 10 g/dl 前後の正球性正色素性貧血がある。網赤血球は貧血がなくても増加している(6%以上)。末梢血塗抹標本で高色素性の小球状赤血球 microspherocyte を証明する。赤血球浸透圧抵抗試験も診断上鋭敏である。

血清ビリルビン(間接)、尿ウロビリノゲンは増量し、血清ハプトグロビンは著減する。自己免疫性溶血性貧血との鑑別上、直接 Coombs 試験の陰性を確

表6—溶血性貧血の分類

赤血球自体に欠陥のあるもの (通常, 先天性)	① 赤血球膜の異常 ③ ④ 遺伝性球状赤血球症 (HS) ⑤ 遺伝性橢円赤血球症 ⑥ 遺伝性有口赤血球症 ⑦ その他
	② 赤血球酵素異常症 (先天性非球状赤血球性溶血性貧血) ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㏀ ㏁ ㏂ ㏃ ㏄ ㏅ ㏆ ㏇ ㏈ ㏉ ㏊ ㏋ ㏌ ㏍ ㏎ ㏏ ㏐ ㏑ ㏒ ㏓ ㏔ ㏕ ㏖ ㏗ ㏘ ㏙ ㏚ ㏛ ㏜ ㏝ ㏞ ㏟ ㏠ ㏡ ㏢ ㏣ ㏤ ㏥ ㏦ ㏧ ㏨ ㏩ ㏪ ㏫ ㏬ ㏭ ㏮ ㏯ ㏰ ㏱ ㏲ ㏳ ㏴ ㏵ ㏶ ㏷ ㏸ ㏹ ㏺ ㏻ ㏼ ㏽ ㏾ ㏿ 㐀 㐁 㐂 㐃 㐄 㐅 㐆 㐇 㐈 㐉 㐊 㐋 㐌 㐍 㐎 㐏 㐐 㐑 㐒 㐓 㐔 㐕 㐖 㐗 㐘 㐙 㐚 㐛 㐜 㐝 㐞 㐟 㐠 㐡 㐢 㐣 㐤 㐥 㐦 㐧 㐨 㐩 㐪 㐫 㐬 㐭 㐮 㐯 㐰 㐱 㐲 㐳 㐴 㐵 㐶 㐷 㐸 㐹 㐺 㐻 㐼 㐽 㐾 㐿 㑀 㑁 㑂 㑃 㑄 㑅 㑆 㑇 㑈 㑉 㑊 㑋 㑌 㑍 㑎 㑏 㑐 㑑 㑒 㑓 㑔 㑕 㑖 㑗 㑘 㑙 㑚 㑛 㑜 㑝 㑞 㑟 㑠 㑡 㑢 㑣 㑤 㑥 㑦 㑧 㑨 㑩 㑪 㑫 㑬 㑭 㑮 㑯 㑰 㑱 㑲 㑳 㑴 㑵 㑶 㑷 㑸 㑹 㑺 㑻 㑼 㑽 㑾 㑿 㒀 㒁 㒂 㒃 㒄 㒅 㒆 㒇 㒈 㒉 㒊 㒋 㒌 㒍 㒎 㒏 㒐 㒑 㒒 㒓 㒔 㒕 㒖 㒗 㒘 㒙 㒚 㒛 㒜 㒝 㒞 㒟 㒠 㒡 㒢 㒣 㒤 㒥 㒦 㒧 㒨 㒩 㒪 㒫 㒬 㒭 㒮 㒯 㒰 㒱 㒲 㒳 㒴 㒵 㒶 㒷 㒸 㒹 㒺 㒻 㒼 㒽 㒾 㒿 㓀 㓁 㓂 㓃 㓄 㓅 㓆 㓇 㓈 㓉 㓊 㓋 㓌 㓍 㓎 㓏 㓐 㓑 㓒 㓓 㓔 㓕 㓖 㓗 㓘 㓙 㓚 㓛 㓜 㓝 㓞 㓟 㓠 㓡 㓢 㓣 㓤 㓥 㓦 㓧 㓨 㓩 㓪 㓫 㓬 㓭 㓮 㓯 㓰 㓱 㓲 㓳 㓴 㓵 㓶 㓷 㓸 㓹 㓺 㓻 㓼 㓽 㓾 㓿 㔀 㔁 㔂 㔃 㔄 㔅 㔆 㔇 㔈 㔉 㔊 㔋 㔌 㔍 㔎 㔏 㔐 㔑 㔒 㔓 㔔 㔕 㔖 㔗 㔘 㔙 㔚 㔛 㔜 㔝 㔞 㔟 㔠 㔡 㔢 㔣 㔤 㔥 㔦 㔧 㔨 㔩 㔪 㔫 㔬 㔭 㔮 㔯 㔰 㔱 㔲 㔳 㔴 㔵 㔶 㔷 㔸 㔹 㔺 㔻 㔼 㔽 㔾 㔿 㕀 㕁 㕂 㕃 㕄 㕅 㕆 㕇 㕈 㕉 㕊 㕋 㕌 㕍 㕎 㕏 㕐 㕑 㕒 㕓 㕔 㕕 㕖 㕗 㕘 㕙 㕚 㕛 㕜 㕝 㕞 㕟 㕠 㕡 㕢 㕣 㕤 㕥 㕦 㕧 㕨 㕩 㕪 㕫 㕬 㕭 㕮 㕯 㕰 㕱 㕲 㕳 㕴 㕵 㕶 㕷 㕸 㕹 㕺 㕻 㕼 㕽 㕾 㕿 㖀 㖁 㖂 㖃 㖄 㖅 㖆 㖇 㖈 㖉 㖊 㖋 㖌 㖍 㖎 㖏 㖐 㖑 㖒 㖓 㖔 㖕 㖖 㖗 㖘 㖙 㖚 㖛 㖜 㖝 㖞 㖟 㖠 㖡 㖢 㖣 㖤 㖥 㖦 㖧 㖨 㖩 㖪 㖫 㖬 㖭 㖮 㖯 㖰 㖱 㖲 㖳 㖴 㖵 㖶 㖷 㖸 㖹 㖺 㖻 㖼 㖽 㖾 㖿 㗀 㗁 㗂 㗃 㗄 㗅 㗆 㗇 㗈 㗉 㗊 㗋 㗌 㗍 㗎 㗏 㗐 㗑 㗒 㗓 㗔 㗕 㗖 㗗 㗘 㗙 㗚 㗛 㗜 㗝 㗞 㗟 㗠 㗡 㗢 㗣 㗤 㗥 㗦 㗧 㗨 㗩 㗪 㗫 㗬 㗭 㗮 㗯 㗰 㗱 㗲 㗳 㗴 㗵 㗶 㗷 㗸 㗹 㗺 㗻 㗼 㗽 㗾 㗿 㘀 㘁 㘂 㘃 㘄 㘅 㘆 㘇 㘈 㘉 㘊 㘋 㘌 㘍 㘎 㘏 㘐 㘑 㘒 㘓 㘔 㘕 㘖 㘗 㘘 㘙 㘚 㘛 㘜 㘝 㘞 㘟 㘠 㘡 㘢 㘣 㘤 㘥 㘦 㘧 㘨 㘩 㘪 㘫 㘬 㘭 㘮 㘯 㘰 㘱 㘲 㘳 㘴 㘵 㘶 㘷 㘸 㘹 㘺 㘻 㘼 㘽 㘾 㘿 㙀 㙁 㙂 㙃 㙄 㙅 㙆 㙇 㙈 㙉 㙊 㙋 㙌 㙍 㙎 㙏 㙐 㙑 㙒 㙓 㙔 㙕 㙖 㙗 㙘 㙙 㙚 㙛 㙜 㙝 㙞 㙟 㙠 㙡 㙢 㙣 㙤 㙥 㙦 㙧 㙨 㙩 㙪 㙫 㙬 㙭 㙮 㙯 㙰 㙱 㙲 㙳 㙴 㙵 㙶 㙷 㙸 㙹 㙺 㙻 㙼 㙽 㙾 㙿 㚀 㚁 㚂 㚃 㚄 㚅 㚆 㚇 㚈 㚉 㚊 㚋 㚌 㚍 㚎 㚏 㚐 㚑 㚒 㚓 㚔 㚕 㚖 㚗 㚘 㚙 㚚 㚛 㚜 㚝 㚞 㚟 㚠 㚡 㚢 㚣 㚤 㚥 㚦 㚧 㚨 㚩 㚪 㚫 㚬 㚭 㚮 㚯 㚰 㚱 㚲 㚳 㚴 㚵 㚶 㚷 㚸 㚹 㚺 㚻 㚼 㚽 㚾 㚿 㜀 㜁 㜂 㜃 㜄 㜅 㜆 㜇 㜈 㜉 㜊 㜋 㜌 㜍 㜎 㜏 㜐 㜑 㜒 㜓 㜔 㜕 㜖 㜗 㜘 㜙 㜚 㜛 㜜 㜝 㜞 㜟 㜠 㜡 㜢 㜣 㜤 㜥 㜦 㜧 㜨 㜩 㜪 㜫 㜬 㜭 㜮 㜯 㜰 㜱 㜲 㜳 㜴 㜵 㜶 㜷 㜸 㜹 㜺 㜻 㜼 㜽 㜾 㜿 㝀 㝁 㝂 㝃 㝄 㝅 㝆 㝇 㝈 㝉 㝊 㝋 㝌 㝍 㝎 㝏 㝐 㝑 㝒 㝓 㝔 㝕 㝖 㝗 㝘 㝙 㝚 㝛 㝜 㝝 㝞 㝟 㝠 㝡 㝢 㝣 㝤 㝥 㝦 㝧 㝨 㝩 㝪 㝫 㝬 㝭 㝮 㝯 㝰 㝱 㝲 㝳 㝴 㝵 㝶 㝷 㝸 㝹 㝺 㝻 㝼 㝽 㝾 㝿 㞀 㞁 㞂 㞃 㞄 㞅 㞆 㞇 㞈 㞉 㞊 㞋 㞌 㞍 㞎 㞏 㞐 㞑 㞒 㞓 㞔 㞕 㞖 㞗 㞘 㞙 㞚 㞛 㞜 㞝 㞞 㞟 㞠 㞡 㞢 㞣 㞤 㞥 㞦 㞧 㞨 㞩 㞪 㞫 㞬 㞭 㞮 㞯 㞰 㞱 㞲 㞳 㞴 㞵 㞶 㞷 㞸 㞹 㞺 㞻 㞼 㞽 㞾 㞿 㟀 㟁 㟂 㟃 㟄 㟅 㟆 㟇 㟈 㟉 㟊 㟋 㟌 㟍 㟎 㟏 㟐 㟑 㟒 㟓 㟔 㟕 㟖 㟗 㟘 㟙 㟚 㟛 㟜 㟝 㟞 㟟 㟠 㟡 㟢 㟣 㟤 㟥 㟦 㟧 㟨 㟩 㟪 㟫 㟬 㟭 㟮 㟯 㟰 㟱 㟲 㟳 㟴 㟵 㟶 㟷 㟸 㟹 㟺 㟻 㟼 㟽 㟾 㟿 㠀 㠁 㠂 㠃 㠄 㠅 㠆 㠇 㠈 㠉 㠊 㠋 㠌 㠍 㠎 㠏 㠐 㠑 㠒 㠓 㠔 㠕 㠖 㠗 㠘 㠙 㠚 㠛 㠜 㠝 㠞 㠟 㠠 㠡 㠢 㠣 㠤 㠥 㠦 㠧 㠨 㠩 㠪 㠫 㠬 㠭 㠮 㠯 㠰 㠱 㠲 㠳 㠴 㠵 㠶 㠷 㠸 㠹 㠺 㠻 㠼 㠽 㠾 㠿 㡀 㡁 㡂 㡃 㡄 㡅 㡆 㡇 㡈 㡉 㡊 㡋 㡌 㡍 㡎 㡏 㡐 㡑 㡒 㡓 㡔 㡕 㡖 㡗 㡘 㡙 㡚 㡛 㡜 㡝 㡞 㡟 㡠 㡡 㡢 㡣 㡤 㡥 㡦 㡧 㡨 㡩 㡪 㡫 㡬 㡭 㡮 㡯 㡰 㡱 㡲 㡳 㡴 㡵 㡶 㡷 㡸 㡹 㡺 㡻 㡼 㡽 㡾 㡿 㢀 㢁 㢂 㢃 㢄 㢅 㢆 㢇 㢈 㢉 㢊 㢋 㢌 㢍 㢎 㢏 㢐 㢑 㢒 㢓 㢔 㢕 㢖 㢗 㢘 㢙 㢚 㢛 㢜 㢝 㢞 㢟 㢠 㢡 㢢 㢣 㢤 㢥 㢦 㢧 㢨 㢩 㢪 㢫 㢬 㢭 㢮 㢯 㢰 㢱 㢲 㢳 㢴 㢵 㢶 㢷 㢸 㢹 㢺 㢻 㢼 㢽 㢾 㢿 㣀 㣁 㣂 㣃 㣄 㣅 㣆 㣇 㣈 㣉 㣊 㣋 㣌 㣍 㣎 㣏 㣐 㣑 㣒 㣓 㣔 㣕 㣖 㣗 㣘 㣙 㣚 㣛 㣜 㣝 㣞 㣟 㣠 㣡 㣢 㣣 㣤 㣥 㣦 㣧 㣨 㣩 㣪 㣫 㣬 㣭 㣮 㣯 㣰 㣱 㣲 㣳 㣴 㣵 㣶 㣷 㣸 㣹 㣺 㣻 㣼 㣽 㣾 㣿 㤀 㤁 㤂 㤃 㤄 㤅 㤆 㤇 㤈 㤉 㤊 㤋 㤌 㤍 㤎 㤏 㤐 㤑 㤒 㤓 㤔 㤕 㤖 㤗 㤘 㤙 㤚 㤛 㤜 㤝 㤞 㤟 㤠 㤡 㤢 㤣 㤤 㤥 㤦 㤧 㤨 㤩 㤪 㤫 㤬 㤭 㤮 㤯 㤰 㤱 㤲 㤳 㤴 㤵 㤶 㤷 㤸 㤹 㤺 㤻 㤼 㤽 㤾 㤿 㥀 㥁 㥂 㥃 㥄 㥅 㥆 㥇 㥈 㥉 㥊 㥋 㥌 㥍 㥎 㥏 㥐 㥑 㥒 㥓 㥔 㥕 㥖 㥗 㥘 㥙 㥚 㥛 㥜 㥝 㥞 㥟 㥠 㥡 㥢 㥣 㥤 㥥 㥦 㥧 㥨 㥩 㥪 㥫 㥬 㥭 㥮 㥯 㥰 㥱 㥲 㥳 㥴 㥵 㥶 㥷 㥸 㥹 㥺 㥻 㥼 㥽 㥾 㥿 㦀 㦁 㦂 㦃 㦄 㦅 㦆 㦇 㦈 㦉 㦊 㦋 㦌 㦍 㦎 㦏 㦐 㦑 㦒 㦓 㦔 㦕 㦖 㦗 㦘 㦙 㦚 㦛 㦜 㦝 㦞 㦟 㦠 㦡 㦢 㦣 㦤 㦥 㦦 㦧 㦨 㦩 㦪 㦫 㦬 㦭 㦮 㦯 㦰 㦱 㦲 㦳 㦴 㦵 㦶 㦷 㦸 㦹 㦺 㦻 㦼 㦽 㦾 㦿 㧀 㧁 㧂 㧃 㧄 㧅 㧆 㧇 㧈 㧉 㧊 㧋 㧌 㧍 㧎 㧏 㧐 㧑 㧒 㧓 㧔 㧕 㧖 㧗 㧘 㧙 㧚 㧛 㧜 㧝 㧞 㧟 㧠 㧡 㧢 㧣 㧤 㧥 㧦 㧧 㧨 㧩 㧪 㧫 㧬 㧭 㧮 㧯 㧰 㧱 㧲 㧳 㧴 㧵 㧶 㧷 㧸 㧹 㧺 㧻 㧼 㧽 㧾 㧿 㨀 㨁 㨂 㨃 㨄 㨅 㨆 㨇 㨈 㨉 㨊 㨋 㨌 㨍 㨎 㨏 㨐 㨑 㨒 㨓 㨔 㨕 㨖 㨗 㨘 㨙 㨚 㨛 㨜 㨝 㨞 㨟 㨠 㨡 㨢 㨣 㨤 㨥 㨦 㨧 㨨 㨩 㨪 㨫 㨬 㨭 㨮 㨯 㨰 㨱 㨲 㨳 㨴 㨵 㨶 㨷 㨸 㨹 㨺 㨻 㨼 㨽 㨾 㨿 㩀 㩁 㩂 㩃 㩄 㩅 㩆 㩇 㩈 㩉 㩊 㩋 㩌 㩍 㩎 㩏 㩐 㩑 㩒 㩓 㩔 㩕 㩖 㩗 㩘 㩙 㩚 㩛 㩜 㩝 㩞 㩟 㩠 㩡 㩢 㩣 㩤 㩥 㩦 㩧 㩨 㩩 㩪 㩫 㩬 㩭 㩮 㩯 㩰 㩱 㩲 㩳 㩴 㩵 㩶 㩷 㩸 㩹 㩺 㩻 㩼 㩽 㩾 㩿 㪀 㪁 㪂 㪃 㪄 㪅 㪆 㪇 㪈 㪉 㪊 㪋 㪌 㪍 㪎 㪏 㪐 㪑 㪒 㪓 㪔 㪕 㪖 㪗 㪘 㪙 㪚 㪛 㪜 㪝 㪞 㪟 㪠 㪡 㪢 㪣 㪤 㪥 㪦 㪧 㪨 㪩 㪪 㪫 㪬 㪭 㪮 㪯 㪰 㪱 㪲 㪳 㪴 㪵 㪶 㪷 㪸 㪹 㪺 㪻 㪼 㪽 㪾 㪿 㫀 㫁 㫂 㫃 㫄 㫅 㫆 㫇 㫈 㫉 㫊 㫋 㫌 㫍 㫎 㫏 㫐 㫑 㫒 㫓 㫔 㫕 㫖 㫗 㫘 㫙 㫚 㫛 㫜 㫝 㫞 㫟 㫠 㫡 㫢 㫣 㫤 㫥 㫦 㫧 㫨 㫩 㫪 㫫 㫬 㫭 㫮 㫯 㫰 㫱 㫲 㫳 㫴 㫵 㫶 㫷 㫸 㫹 㫺 㫻 㫼 㫽 㫾 㫿 㬀 㬁 㬂 㬃 㬄 㬅 㬆 㬇 㬈 㬉 㬊 㬋 㬌 㬍 㬎 㬏 㬐 㬑 㬒 㬓 㬔 㬕 㬖 㬗 㬘 㬙 㬚 㬛 㬜 㬝 㬞 㬟 㬠 㬡 㬢 㬣 㬤 㬥 㬦 㬧 㬨 㬩 㬪 㬫 㬬 㬭 㬮 㬯 㬰 㬱 㬲 㬳 㬴 㬵 㬶 㬷 㬸 㬹 㬺 㬻 㬼 㬽 㬾 㬿 㭀 㭁 㭂 㭃 㭄 㭅 㭆 㭇 㭈 㭉 㭊 㭋 㭌 㭍 㭎 㭏 㭐 㭑 㭒 㭓 㭔 㭕 㭖 㭗 㭘 㭙 㭚 㭛 㭜 㭝 㭞 㭟 㭠 㭡 㭢 㭣 㭤 㭥 㭦 㭧 㭨 㭩 㭪 㭫 㭬 㭭 㭮 㭯 㭰 㭱 㭲 㭳 㭴 㭵 㭶 㭷 㭸 㭹 㭺 㭻 㭼 㭽 㭾 㭿 㮀 㮁 㮂 㮃 㮄 㮅 㮆 㮇 㮈 㮉 㮊 㮋 㮌 㮍 㮎 㮏 㮐 㮑 㮒 㮓 㮔 㮕 㮖 㮗 㮘 㮙 㮚 㮛 㮜 㮝 㮞 㮟 㮠 㮡 㮢 㮣 㮤 㮥 㮦 㮧 㮨 㮩 㮪 㮫 㮬 㮭 㮮 㮯 㮰 㮱 㮲 㮳 㮴 㮵 㮶 㮷 㮸 㮹 㮺 㮻 㮼 㮽 㮾 㮿 㯀 㯁 㯂 㯃 㯄 㯅 㯆 㯇 㯈 㯉 㯊 㯋 㯌 㯍 㯎 㯏 㯐 㯑 㯒 㯓 㯔 㯕 㯖 㯗 㯘 㯙 㯚 㯛 㯜 㯝 㯞 㯟 㯠 㯡 㯢 㯣 㯤 㯥 㯦 㯧 㯨 㯩 㯪 㯫 㯬 㯭 㯮 㯯 㯰 㯱 㯲 㯳 㯴 㯵 㯶 㯷 㯸 㯹 㯺 㯻 㯼 㯽 㯾 㯿 㰀 㰁 㰂 㰃 㰄 㰅 㰆 㰇 㰈 㰉 㰊 㰋 㰌 㰍 㰎 㰏 㰐 㰑 㰒 㰓 㰔 㰕 㰖 㰗 㰘 㰙 㰚 㰛 㰜 㰝 㰞 㰟 㰠 㰡 㰢 㰣 㰤 㰥 㰦 㰧 㰨 㰩 㰪 㰫 㰬 㰭 㰮 㰯 㰰 㰱 㰲 㰳 㰴 㰵 㰶 㰷 㰸 㰹 㰺 㰻 㰼 㰽 㰾 㰿 㱀 㱁 㱂 㱃 㱄 㱅 㱆 㱇 㱈 㱉 㱊 㱋 㱌 㱍 㱎 㱏 㱐 㱑 㱒 㱓 㱔 㱕 㱖 㱗 㱘 㱙 㱚 㱛 㱜 㱝 㱞 㱟 㱠 㱡 㱢 㱣 㱤 㱥 㱦 㱧 㱨 㱩 㱪 㱫 㱬 㱭 㱮 㱯 㱰 㱱 㱲 㱳 㱴 㱵 㱶 㱷 㱸 㱹 㱺 㱻 㱼 㱽 㱾 㱿 㲀 㲁 㲂 㲃 㲄 㲅 㲆 㲇 㲈 㲉 㲊 㲋 㲌 㲍 㲎 㲏 㲐 㲑 㲒 㲓 㲔 㲕 㲖 㲗 㲘 㲙 㲚 㲛 㲜 㲝 㲞 㲟 㲠 㲡 㲢 㲣 㲤 㲥 㲦 㲧 㲨 㲩 㲪 㲫 㲬 㲭 㲮 㲯 㲰 㲱 㲲 㲳 㲴 㲵 㲶 㲷 㲸 㲹 㲺 㲻 㲼 㲽 㲾 㲿 㳀 㳁 㳂 㳃 㳄 㳅 㳆 㳇 㳈 㳉 㳊 㳋 㳌 㳍 㳎 㳏 㳐 㳑 㳒 㳓 㳔 㳕 㳖 㳗 㳘 㳙 㳚 㳛 㳜 㳝 㳞 㳟 㳠 㳡 㳢 㳣 㳤 㳥 㳦 㳧 㳨 㳩 㳪 㳫 㳬 㳭 㳮 㳯 㳰 㳱 㳲 㳳 㳴 㳵 㳶 㳷 㳸 㳹 㳺 㳻 㳼 㳽 㳾 㳿 㴀 㴁 㴂 㴃 㴄 㴅 㴆 㴇 㴈 㴉 㴊 㴋 㴌 㴍 㴎 㴏 㴐 㴑 㴒 㴓 㴔 㴕 㴖 㴗 㴘 㴙 㴚 㴛 㴜 㴝 㴞 㴟 㴠 㴡 㴢 㴣 㴤 㴥 㴦 㴧 㴨 㴩 㴪 㴫 㴬 㴭 㴮 㴯 㴰 㴱 㴲 㴳 㴴 㴵 㴶 㴷 㴸 㴹 㴺 㴻 㴼 㴽 㴾 㴿 㵀 㵁 㵂 㵃 㵄 㵅 㵆 㵇 㵈 㵉 㵊 㵋 㵌 㵍 㵎 㵏 㵐 㵑 㵒 㵓 㵔 㵕 㵖 㵗 㵘 㵙 㵚 㵛 㵜 㵝 㵞 㵟 㵠 㵡 㵢 㵣 㵤 㵥 㵦 㵧 㵨 㵩 㵪 㵫 㵬 㵭 㵮 㵯 㵰 㵱 㵲 㵳 㵴 㵵 㵶 㵷 㵸 㵹 㵺 㵻 㵼 㵽 㵾 㵿 㶀 㶁 㶂 㶃 㶄 㶅 㶆 㶇 㶈 㶉 㶊 㶋 㶌 㶍 㶎 㶏 㶐 㶑 㶒 㶓 㶔 㶕 㶖 㶗 㶘 㶙 㶚 㶛 㶜 㶝 㶞 㶟 㶠 㶡 㶢 㶣 㶤 㶥 㶦 㶧 㶨 㶩 㶪 㶫 㶬 㶭 㶮 㶯 㶰 㶱 㶲 㶳 㶴 㶵 㶶 㶷 㶸 㶹 㶺 㶻 㶼 㶽 㶾 㶿 㷀 㷁 㷂 㷃 㷄 㷅 㷆 㷇 㷈 㷉 㷊 㷋 㷌 㷍 㷎 㷏 㷐 㷑 㷒 㷓 㷔 㷕 㷖 㷗 㷘 㷙 㷚 㷛 㷜 㷝 㷞 㷟 㷠 㷡 㷢 㷣 㷤 㷥 㷦 㷧 㷨 㷩 㷪 㷫 㷬 㷭 㷮 㷯 㷰 㷱 㷲 㷳 㷴 㷵 㷶 㷷 㷸 㷹 㷺 㷻 㷼 㷽 㷾 㷿 㸀 㸁 㸂 㸃 㸄 㸅 㸆 㸇 㸈 㸉 㸊 㸋 㸌 㸍 㸎 㸏 㸐 㸑 㸒 㸓 㸔 㸕 㸖 㸗 㸘 㸙 㸚 㸛 㸜 㸝 㸞 㸟 㸠 㸡 㸢 㸣 㸤 㸥 㸦 㸧 㸨 㸩 㸪 㸫 㸬 㸭 㸮 㸯 㸰 㸱 㸲 㸳 㸴 㸵 㸶 㸷 㸸 㸹 㸺 㸻 㸼 㸽 㸾 㸿 㹀 㹁 㹂 㹃 㹄 㹅 㹆 㹇 㹈 㹉 㹊 㹋



認する(図4)。

赤血球膜糖蛋白の分析や遺伝子解析が進展中である。

d. 治療

摘脾は最も有効な治療法であるが重症例のみに適用される。

e. 合併症, 予後

【1】無形成性発作 aplastic crisis

ヒトパルボウイルス B19 の赤芽球への感染により一過性に赤血球の産生が低下し(網赤血球が著減), 急激な貧血の増悪と発熱, 嘔吐, 腹痛などを呈する。

【2】胆石

摘脾未施行患者では, 10歳以下で5%, 20歳以上で50%以上が胆石を合併する。時に胆嚢炎を併発し, 成人における予後決定因子となる。

2 赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血

a. 概念

赤血球は, 解糖系, 五炭糖リン酸回路, グルタチオン代謝系, 2, 3-diphosphoglycerate (2, 3-DPG) 生成系, ヌクレオチド代謝系などの各種の酵素をもっている。これらの量的, 質的变化によって赤血球の形態や機能に異常をきたし, 溶血する。

ほとんどは, 構造遺伝子の単一塩基置換による変異酵素の産生に起因する。

b. 病因, 病態

成熟赤血球にはミトコンドリアがないのでTCAサイクルによる酸化リン酸化でのATP産生はない。エネルギーはグルコースを乳酸に分解するEmden-Meyerhof解糖系によるATP産生に依存する。

一方, 解糖系のバイパスとして五炭糖リン酸回路があり, 普段グルコースの約5%がグルコース-6-リン酸(G-6-P)からG-6-P脱水素酵素(G-6-PD)の働

きでこの経路に入る。

五炭糖リン酸回路に遺伝的変異があると, 赤血球を酸化から防御するのに必要な還元グルタチオン(GSH)の産生が不良となる。酸化作用のある薬剤によるGSHの低下はHbの酸化変性による沈殿物(Heinz小体)を生じ, 膜の酸化を引き起こし, 赤血球の変形能を低下させ, 血管内溶血によるHb尿を伴う溶血性貧血発作を生じる。

c. 症状

慢性溶血性貧血症状(正球性正色素性貧血, 黄疸, 脾腫)を呈する。球状赤血球はみられない。網赤血球の増加や骨髄赤芽球系過形成がみられる。

d. 診断

慢性溶血性貧血, 薬剤惹起性溶血性発作(男児), 赤血球の好塩基性斑点が目立つ例などでは赤血球諸酵素活性の測定を行う。診断手順を図4に示す。

現在までわが国で報告された赤血球酵素異常症とその遺伝形式とおもな特徴を表7に示す。特に重要なものは以下の二つである。

【1】グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏・異常症

頻度は最多。黒人に多く, X連鎖劣性遺伝性で, 男児のみにみられる。症状は無症状から慢性溶血性貧血まで様々である。抗マラリア薬(プリマキン), サルファ剤, 解熱薬などの服用でヘモグロビン尿を伴う薬剤惹起性急性溶血性発作を特徴とする。

【2】ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏・異常症

解糖系異常症で最多である。常染色体劣性遺伝性で, 症状を呈するのはホモ接合体か異なった二つの異常PKLR遺伝子のダブルヘテロ接合体である。

e. 治療, 予後

根本的治療はない。G-6-PD異常症では, 溶血発作

表7—赤血球酵素異常症による遺伝性溶血性貧血

酵 素 名	遺伝形式 (責任遺伝子(遺伝子座))*	特 徴
解糖系		[ATP産生低下による溶血]
ピルビン酸キナーゼ(PK)	常染色体劣性 [PKLR(1q21-q22)]	解糖系では頻度が最も高い
グルコースリン酸イソメラーゼ(GPI)	常染色体劣性	ピルビン酸キナーゼに次いで多い
ホスホフルクトキナーゼ(PFK)	常染色体劣性	筋症状を伴う例と欠く例がある
ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)	X連鎖	精神神経症状, 筋症状を伴う例が多い
Rapoport-Luebering 回路		
ジホスホグリセロムターゼ(DPGM)	常染色体劣性	2,3-DPG低下, 酸素解離曲線の左方推移
五炭糖リン酸回路および グルタチオン代謝・合成系		[薬剤惹起性溶血が共通特徴]
グルコース-6-リン酸 脱水素酵素(G-6-PD)	X連鎖劣性 [G6PD(Xq28)]	頻度最多, 世界で1億人以上
ヌクレオチド代謝		
ピリミジン-5'-ヌクレオチダーゼ(P-5-N)	常染色体劣性	好塩基性斑点, ピリミジンヌクレオチドの著明な蓄積, 比較的多い
アデノシンデアミナーゼ(ADA) (過剰産生)	常染色体優性	構造上正常酵素蛋白の過剰産生による

*: 重要なPK欠乏とG-6-PD欠乏の2種のみ掲載。

惹起薬剤を避ける教育が大切である。PK異常症などによる高度な貧血には赤血球輸血を対症的に行う。摘脾も一定の効果がある。ウイルス感染による重篤溶血発作や頻回輸血によるヘモジデローシス、肝炎などに注意する。

3 異常ヘモグロビン症

abnormal hemoglobin disease

ヒトHbは2本の α 鎖と2本の非 α (β, γ, δ)鎖, すなわち, α_2 (非 α) $_2$ の四量体を形成している。それぞれのサブユニットを構成するのは球状の一本鎖ポリペプチド(グロビン鎖)とそれに包み込まれた二価鉄をもつポルフィリン環(ヘム)である。各サブユニット当たり1分子の酸素がこの鉄に結合し運搬される。

グロビン鎖のアミノ酸配列に異常のあるHbを異常ヘモグロビンとよぶ。

a. 病因, 病態, 頻度

すでに500種以上が知られているが, 約2/3は臨床症状を呈さない。わが国の異常ヘモグロビン症の頻度は3,000人に1人といわれているが, HbS症(鎌状赤血球症 sickle cell anemia)のホモ接合体はわが国では知られていない。一方, グロビン鎖の合成障害により溶血性貧血をきたす疾患群をサラセミア症候

群 thalassemia syndrome という。

このほか, グロビン以外の異常に基づくメトヘモグロビン血症(メトヘモグロビン還元酵素欠乏症や酸化的薬剤投与など)を含めて広義の異常ヘモグロビン症と総称することもある。

b. 症 状

約1/3が症状を呈する。

临床上重要なものは四つに大別される。

① Hbの溶解度が低下し, 赤血球形態に変化をきたすもの: HbS症, HbC症。

② Hbを不安定にし, 赤血球の崩壊(溶血)をきたすもの: 不安定Hb症。

③ Hbのメト化を促進し, チアノーゼを呈するもの: HbM症。

④ 酸素親和性を亢進させ, 組織への酸素供給を阻害し, 赤血球増加症を呈するもの: 多血症。

c. 診 断

家族歴のあることが多い。HbS症を除いて常染色体優性である。不安定ヘモグロビン症, 異常ヘモグロビン症の重症例は散発例が多い。

検査は, 末梢血検査, 赤血球形態のほか, 異常電気泳動像, 異常酸素平衡曲線(酸素解離曲線), 超生体染色によるHeinz小体の検出などが大切である。

d. 異常ヘモグロビンを示す主要疾患

【1】鎌状赤血球症 sickle cell anemia (HbS 症)

Hb の β 鎖 Glu⁶ → Val 置換による黒人特有の異常ヘモグロビン症で, deoxy 型 HbS 分子は線維状に重合し, 赤血球の鎌状化をきたす。

HbS のホモ接合体 (HbSS) は溶血性貧血と, 急性, 慢性の血栓症状を特徴とする。

患者赤血球内ではマラリア原虫が生存できないことから HbS 患者はマラリアに感染しない。

【2】不安定ヘモグロビン症 unstable hemoglobin hemolytic anemia

赤血球内に **Heinz 小体** を認める。溶血性貧血の程度は様々で, 尿にヘムの異常異化物質ジピロールが排泄され黒褐色調となる。

【3】高酸素親和性異常ヘモグロビン症

異常 Hb の酸素親和性が高いと組織での酸素放出が低下し, エリスロポエチンが分泌され赤血球造血が亢進し, 赤血球増加症をきたす。

【4】低酸素親和性異常ヘモグロビン症

酸素親和性の低い異常ヘモグロビン症では動脈血中の deoxy 型 Hb の割合が増加し, まれにチアノーゼを呈する。血液を酸素と振盪すると赤色になるのでメトヘモグロビン血症と区別できる。

【5】ヘモグロビン M 症 (HbM 症)

α 鎖または β 鎖の近位または遠位の His → Tyr 置換によりメトヘモグロビンとなる。 α 鎖のものは出生時より, β 鎖のものは乳児期より, γ 鎖のものは出生後ないし乳児期早期にチアノーゼが出現する。

【6】サラセミア thalassemia

グロビンの α 鎖, β 鎖のいずれかの産生低下による **小球性低色素性貧血**。血清鉄は正常。無効造血とともに肝脾腫, 黄疸, 特有の骨・顔貌変化, 時に胆石や足の潰瘍などをきたす。

東南アジアに多い α -サラセミアと地中海地方に多い β -サラセミア (Cooley 貧血) がある。 β -サラセミアには重症のホモ接合体 (major) と軽症のヘテロ接合体 (minor) がある。

5 後天性溶血性貧血

acquired hemolytic anemia

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を除いて大部分は赤血球環境の後天的要因により赤血球の破壊が亢進し, 貧血をきたすものをいう。

共通の症状は, 先天性溶血性貧血と同様, **貧血, 黄疸, 脾腫** であるが, 赤血球の破壊と Hb の処理, 赤血球の産生能の差で, 症状の程度には差異がある。病因から免疫性と非免疫性に大別される。

免疫性は, 抗体の性質に基づいて, ① 抗赤血球自己抗体 (自己免疫性溶血性貧血), ② 抗赤血球同種抗

体 (Rh または ABO 型不適合による新生児溶血性貧血や不適合輸血など, p. 803 も参照)。③ 赤血球以外の抗原に対する抗体 (薬剤性溶血性貧血) に分類される。

非免疫性のもは機械的要因によるものが大部分である。

1 自己免疫性溶血性貧血

autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

a. 定義, 疫学

自己の赤血球膜抗原に対する抗体 (抗赤血球自己抗体) が原因となって引き起こされる溶血性貧血。本症は全溶血性貧血のなかでも遺伝性球状赤血球症に次いで多く, 後天性溶血性貧血の約 2/3 を占める。男女比は 1 : 3。

b. 分類

37°C で最も強く赤血球と反応する **温式抗体** によるもの (狭義の AIHA), 37°C ではほとんど反応せず 0°C に近づくと反応しやすい **寒冷抗体** (寒冷凝集素症, 発作性寒冷ヘモグロビン尿症) および薬剤によるものに分類される。いずれも特発性と続発性がある。

温式抗体は主として IgG で, 冷式抗体は IgM (寒冷凝集素) が多いが, 時に IgG (寒冷溶血素, Donath-Landsteiner 抗体) もある。

c. 病因

AIHA の溶血には赤血球膜抗原 (Rh 式血液型抗原とそれ以外の抗原があり, わが国では後者が多い), 抗赤血球自己抗体, 補体, マクロファージが関与する。特発性と続発性があり, 後者には SLE や悪性リンパ腫 / 白血病によるものがあるが, 頻度はずっと低い。これらの詳しい機序は明らかではない。

d. 症状

急性型 (**Lederer 貧血** など) は, 小児でよくみられる。感染症が先行して急激に発症し, ヘモグロビン尿と発熱, 腹痛, 嘔吐, 意識障害などを伴う。もちろん, 貧血, 黄疸, 脾腫がある。経過は 1 か月ぐらゐと短く, 予後良好である。

慢性型 (**Evans 症候群** など) は徐々に進行し, 微熱, 倦怠, 貧血, 黄疸 (軽度), 脾腫を呈するが, ヘモグロビン尿はない。Evans 症候群では血小板減少を伴い, 出血症状をみることもある。

e. 診断

【1】溶血性貧血の存在

貧血は種々であるが, 高度のことが多い。網赤血球数の増加, 末梢血塗抹標本では多染性赤血球の増加, 赤芽球の出現, 球状赤血球の増加, 骨髄赤芽球の過形成, 赤血球寿命の著明な短縮などがみられる。

間接ビリルビンの上昇や LDH の上昇 (アイソザイム 2 の上昇), 血清ハプトグロビンの低下, 糞便中ウ

ロビン体の増加などがみられる。

[2] 免疫性の証明

直接 Coombs 試験陽性、70% では間接 Coombs 試験も陽性。

[3] 赤血球膜表面付着物質の同定

抗 IgG 抗体、抗 C3 抗体を用いた直接 Coombs 試験による IgG または IgG+C3 なら温式抗体、C3 単独なら冷式抗体の可能性が高い。患者血清とインキュベートした正常赤血球は凝集する (37°C で凝集せず、低温で最大凝集が起これば冷式凝集素)。Donath-Landsteiner 抗体 (P 型系血液型抗原を認識する IgG 抗体) が証明されると発作性寒冷ヘモグロビン尿症である。

f. 治療、予後

AIHA の慢性型の軽症型では温式、冷式のいずれも治療を要さず、基礎疾患の治療で軽快する。

重症例ではプレドニゾロンを貧血改善まで投与する。その後は Hb 6~8 g/dl 以上を維持しうる最小量まで減量し、Coombs 試験陰性化まで継続する。90% 以上で有効である。無効例ではほかの免疫抑制薬を用いる。すべて無効のときは摘脾を行う。

輸血は重症貧血の場合のみ行う。洗浄赤血球がよいが、患者の血液型の判定にあたっては赤血球結合自己抗体を除去して行う必要がある。

2 赤血球破碎症候群

red cell fragmentation syndrome

a. 定義

ある種の基礎疾患による細小血管または心・大血管の血管病変が原因となり赤血球が機械的に破碎され、溶血性貧血をきたす病態をいう。前者を細小血管障害性溶血性貧血 microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) とよぶ。

b. 病因、病態

赤血球破碎をきたす病因、病態には種々のものがある。細小血管内でフィブリン沈着や血栓が存在すると、このフィブリン網を通過する際に赤血球が破壊される。心・大血管性赤血球破碎症候群は機械的圧力によるものである。

c. 症状

共通の症状は血管内容血で、ヘモグロビン尿やヘモジデリン尿をきたす。貧血、黄疸、時に脾腫を認める。

d. 診断

診断基準として溶血性貧血、末梢血液中の破碎 (奇形) 赤血球、細小血管または心・大血管病変をきたす基礎疾患の存在などがある。

正球性貧血、網赤血球の増加、血清間接ビリルビンの増加、AST と LDH の上昇、血清ハプトグロビ

ンの著減、骨髓の赤芽球系の過形成などを呈する。

e. 治療

基礎疾患の治療を優先する。溶血が著明なときは十分な輸液により利尿を図る。ハプトグロビン製剤は腎障害の発現を予防しうる。

f. MAHA をきたすおもな基礎疾患

[1] 溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS)

p. 545 も参照。

主として乳幼児において先行感染や予防接種に引き続いて急性溶血性貧血、急性腎不全、出血傾向の三徴をきたす。腸管出血性大腸菌 (O157 など) による集団発症もある。

反復発症例や家族内発症例もあり、先天性の素因の関与も考えられる。

[2] 血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

原因は不明ながら HUS の三徴候に発熱と中枢神経症状の加わった HUS 近縁疾患である。von Willebrand 因子分解酵素 (ADAMTS 13) に対する自己抗体の産生が主因である。高齢者に多く、小児ではまれであるが、時に思春期にみられる。SLE や妊娠に合併することもある。

検査所見や治療法も HUS に準じるが、新鮮凍結血漿による血漿交換が極めて有効である。50 ml/kg/day 以上の交換を改善するまで繰り返す。

先天性で極めて重篤なものは Upshaw-Schulman 症候群とよぶ。血漿 von Willebrand 因子分解酵素の先天性欠乏による。少量の新鮮凍結血漿で改善するが、2~3 週で再発を繰り返す。

[3] 播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation (DIC)

E「出血性疾患」の項参照。

[4] 膠原病 collagen disease

p. 333 も参照。

[5] 巨大血管腫

Kasabach-Merritt 症候群 (p. 493, 640 を参照) ともいう。

[6] 行軍ヘモグロビン尿症 march hemoglobinuria

マラソンや剣道、空手など足底や手などに強い外力が反復して加わると、主として細静脈内で赤血球の破碎が生じ、一過性にヘモグロビン尿をきたす。貧血をきたすほどの溶血はまれで、奇形赤血球も目立たない。運動を中止すれば治る。

[7] 心・大血管障害性溶血性貧血

主として左室や大動脈内で血液の逆流や乱流、異物面との衝突が生じると赤血球が機械的に破碎される。弁膜症や先天性心奇形そのものでもみられるが、人工弁置換術やパッチ装着術後に時に合併する。再

手術の必要なこともあるが、内皮細胞が増殖してくると漸次改善することもある。

【8】寒冷凝集素症 cold agglutinin disease (CAD)

小児ではマイコプラズマ感染症に続発することが多く、その寒冷凝集素価は×512以上のことが多い。この抗体はIgMで、低温下で補体とともに赤血球に結合し、体温に戻ると抗体は遊離して補体のみが赤血球表面に残る。このため直接 Coombs 試験は陽性であるが、抗IgM血清では凝集しない。寒冷にさらされると、ヘモグロビン尿や Raynaud 現象を呈するが、症状は軽いことが多い。

【9】発作性寒冷ヘモグロビン尿症 paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)

梅毒性と非梅毒性とがある。最近は後者が多い。PCHの本態は Donath-Landsteiner 抗体で、冷温相で赤血球と結合し、37°Cで補体依存性に溶血を惹起する二相性IgGである。

【10】発作性夜間ヘモグロビン尿症 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

後天性であるが、赤血球膜異常により自己補体に対する感受性が異常に亢進し、血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす溶血性貧血である。

【11】薬剤性溶血性貧血 drug-induced hemolytic anemia

機序別に、ハプテン型(ペニシリンなど)、免疫複合型(キニジン、フェナセチン、メルファランなど)、自己抗体型(α-メチルドパ、メフェナム酸など)がある。

C 白血球系疾患

白血病については p. 476 を参照。

1 白血球減少症 leukopenia

好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球のそれぞれが減少する場合と全白血球が減少する場合がある。一般に、末梢白血球数が4,000/μl未満というが、減少症には、幹細胞異常、成熟障害を含めた産生低下と消費の亢進で生じる顆粒球減少症などがある。

1 顆粒球減少症または無顆粒球症 granulocytopenia or agranulocytosis

好中球、好酸球、好塩基球の減少症を指すが、主として好中球減少症が問題である。

a. 定義

末梢血好中球が1,500/μl未満の場合をいう。200/μl以下を無顆粒球症とよぶ。好中球減少症を原因別に分類すると、①顆粒球産生・成熟障害、②骨髄から循環血中への動員障害、③末梢での消費、破壊の亢進、④その他、となる。それぞれを表8に示した。

b. 症状、予後

化膿性感染症を反復する。上気道炎、口内炎、歯肉炎、中耳炎、肺炎・気管支炎、皮膚化膿症、細菌性腸炎などがよくみられるが、しばしば、重症化・遷延化する。

小児では、先天性ないし原発性好中球減少症とよ

表8—好中球減少症の原因別分類

産生低下	① 先天性あるいは原発性 遺伝性好中球減少症 (Kostmann 症候群) 家族性良性好中球減少症 周期性好中球減少症など
	② 後天性あるいは二次性 栄養障害 (葉酸, ビタミン B ₁₂ 欠乏症など) 骨髄障害 (白血病, 再生不良性貧血, MDS, 骨髄線維症, 癌転移など)
好中球の破壊亢進	① 原発性: 小児期慢性良性好中球減少症 ② 免疫性: 同種抗体 (新生児, 輸血) 自己抗体 (SLE, 関節リウマチ, リンパ腫), 薬剤アレルギー ③ 機械的: 血液透析, 心バイパス術 ④ 脾機能亢進症など
好中球産生低下と破壊亢進	周期性好中球減少症* 重症感染症 (腸チフス, 敗血症, ウイルス感染症など) Chédiak-Higashi 症候群など
好中球の移動の異常あるいは無効造血	なまけもの白血球症候群 肝硬変など

*: 幹細胞の異常に加えて、好中球寿命の短縮もみられる。

ばれる一群があり、ほとんどが新生児期から乳児期早期に発症する。疾患は単一ではなく、予後も自然治癒するものから新生児期に死亡するものまで種々である。一部(Kostmann型)では白血球が統発する。

c. 診断

末梢血白血球が低下する。しばしば単球増加を伴う。骨髄と造血幹細胞の培養試験が必要である。先天性ないし原発性好中球減少症では、以下の特徴がみられる。

① 顆粒球系細胞は成熟停止し、その数は正常ないし減少している。

② 顆粒球・マクロファージ形成単位 granulocyte macrophage colony forming unit (GM-CFU)、コロニー刺激因子(CSF)は正常ないし増加する。

③ 骨髄の顆粒球貯蔵予備能はヒドロコルチゾン負荷試験にて検討する。

④ 血管内皮に接着して組織へ移行しようとする壁在プールはアドレナリン負荷試験で検討する。

⑤ リコンビナント G-CSF または GM-CSF の投与試験で末梢血好中球が増加する。

d. 鑑別診断

好中球減少症を呈する後天性疾患は比較的多く、一過性のものと慢性のものがある。

先天性または原発性好中球減少症が小児科領域では特有のものである(表8)。

e. 治療

感染時は起因菌を検索する一方、強力な抗菌薬、 γ -グロブリンの静脈内投与を行う。G-CSFやGM-CSF製剤は特効的であるが、中止によって再び減少する。重症例は骨髄移植の適応である。

好中球数0期間が1~3週を超えると、致死的な感染症に罹患する危険がある。

2 白血球増加症

leukocytosis

末梢血白血球数が1万/ μ l以上をいう。新生児や乳児では生理的に増加傾向にある。急性反応として各種感染症で一過性に増加することはよく知られている。以下の各血球成分の増加には絶対的増加と相対的増加とがある。

1 好中球増加症

neutrophilia

急性細菌感染症では核の左方移動を伴って増加する。新生児は生理的に好中球増加傾向にある。

2 好酸球増加症

eosinophilia

白血球の5%以上、絶対数で500/ μ l以上をいう。

主としてアレルギー疾患や寄生虫疾患で増加する。まれに白血病がある。

3 好塩基球増加症

basophilia

甲状腺機能低下症でしばしばみられる。

4 単球増加症

monocytosis

単球が750/ μ l以上を指す。結核など慢性感染症で見られるほか、急性感染症回復期に増加する。

5 リンパ球増加症

lymphocytosis

一般に、ウイルス感染症で増加する。特に、伝染性単核症ではリンパ球増加とともに異型リンパ球や単球の増加を伴う。百日咳では高度の絶対的リンパ球増加を伴う。

3 白血球機能異常症

disorders of leukocyte function

各白血球成分ごとに機能異常症があるが、以下のものが重要である。

1 好中球機能異常症

disorders of neutrophil function

機能異常には付着能、遊走能、貪食能、細胞内殺菌能の各異常がある。

細胞内殺菌能(スーパーオキシド生産能)異常症としては、慢性肉芽腫症、Chédiak-Higashi症候群、ミエロペルオキシダーゼ欠損症などがある(p. 328も参照)。遊走能異常症としてなまけもの白血球症候群がある。

いずれもまれなものである。これらには骨髄移植以外根本的治療のないものが多く、したがって、感染症の予防、早期診断、早期治療が重要である。

2 リンパ球機能異常症

disorders of lymphocyte function

先天性リンパ球機能不全は無 γ -グロブリン血症、胸腺低形成、重症複合免疫不全症、Wiskott-Aldrich症候群、毛細血管拡張性失調症などがある(p. 323~328も参照)。また、後天性としてはAIDSが、今後わが国の小児科領域でも重要となると考えられる。

4 白血球形態異常

morphological abnormalities of leukocyte

形態異常が必ずしも機能異常を伴っているとは限らない。おもな先天性のものには以下のものがある。

1 先天性

a. Chédiak-Higashi 症候群

すべての白血球系細胞に巨大な灰色の顆粒(ペルオキシダーゼ陽性)を認める。部分白皮症を伴う常染色体劣性の重篤な免疫不全症である(p. 328 も参照)。

b. Pelger-Huet 核異常

常染色体優性遺伝性に好中球の核の低分葉を認める。機能には異常がない。

c. May-Hegglin 異常

常染色体優性遺伝性に好中球と単球に Döhle 小体(RNA 封入体・淡青色円形)類似の封入体を認める。大型血小板と血小板減少を伴い、軽い出血傾向を呈する。

D その他の骨髄増殖性疾患

1 多血症(真性赤血球増加症, 二次性赤血球増加症)

polycythemia

新生児赤血球増加症については, p. 793 を参照のこと。

単位容積中の赤血球数, ヘマトクリット(Ht)値, ヘモグロビン(Hb)量が正常より増加している状態をいう。Hbが新生児では22.0 g/dlを, それ以後の小児では17.0 g/dlを超えたら考慮する。相対的および絶対的赤血球増加症に分けられる。

前者は, 体内の総赤血球数の増加を伴わず, 循環血漿量が低下したため, 見かけ上赤血球数が増加したものである。

後者は, 赤血球産生の亢進により循環赤血球数が増加したもので, 異常クローンが自律性増殖している骨髄増殖性疾患である真性多血症 polycythemia vera と, ほかの基礎疾患に続発し, エリスロポエチン産生の亢進した結果生じた二次性多血症 secondary polycythemia とに分けられる。

小児では真性多血症はまずみられない。二次性のものとしては, 先天性チアノーゼ型心疾患, 異常ヘモグロビン症の一部(メトヘモグロビン血症, ヘモグロビン M 症), 早産児や双胎間輸血症候群(p. 793)にみられる。

症候は, 全血液量の増加による顔面紅潮や静脈怒張がみられ, 血液粘稠度の亢進による循環障害が加わって, のぼせ, めまい, 頭重を訴える。脳血栓症の合併に留意する。

治療は, 瀉血を第一とし, Ht を 50% 前後に維持するように努める。骨髄増殖性疾患に続発したもの

は化学療法の適応となる。

E 出血性疾患 bleeding disorders

紫斑病とほぼ同意である。自発性あるいは些細な外傷や打撲により出血しやすく, いったん出血すると止血が困難な状態, すなわち, 出血傾向を主徴とする疾患群を指す。

出血は, 止血機構に関与する要素の量的・質的異常によって招来される。血管, 血小板, 凝固因子, 線溶因子, 凝固・線溶阻止因子の単独あるいは重複障害によって出現する。

出血性疾患は先天性と後天性に分けられる。先天性はまれであるが, 止血異常の本態を理解するうえで重要である。後天性は比較的多く, 日常診療の面から重要である。おもな小児出血性疾患を表9に示した。

1 アレルギー性紫斑病

allergic purpura

p. 360, 543 参照。

2 特発性血小板減少性紫斑病

idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

1 定義

後天性の血小板減少に基づく出血傾向をいう。血小板減少をきたす原疾患が存在せず, かつ, 先天性血小板減少症を除外する。

ITPは罹患期間によって急性型(6か月以内に治癒)と慢性型に大別される。

2 疫学

推定有病率は年間約1万人で, 小児の新発生率は年間約1,200~1,800人である。急性型と慢性型の比率は3~4:1で, 年齢とともに慢性型の比率が増加する。成人では圧倒的に女性に多いが, 小児では性差はみられない。

3 病因, 病態

自己免疫的機序, 特に, 液性因子による血小板の破壊亢進が本態である。この液性因子は血小板関連免疫グロブリン platelet associated-IgG (PAIgG) や抗血小板特異抗体である。

急性ITPは, しばしば急性ウイルス感染症やワクチン接種に続発する。ウイルス抗原-抗体反応により生じた免疫複合体が血小板に特異的に付着してこれがFcレセプターを介して網内系, 特に脾に捕捉・貪食され, 量的減少をきたす。骨髄は代償して巨核球

表9—出血性疾患の分類

先天性疾患	後天性疾患
<p>血管障害症 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler 病) Ehlers-Danlos 症候群 Marfan 症候群</p> <p>血小板障害症 血小板減少症 非免疫性：Fanconi 貧血，奇形または低身長を伴う低形成性血小板減少症，胎児感染症に伴う血小板減少症，Kasabach-Merritt 症候群，Upshaw-Schulman 症候群，von Willebrand 病 (2B および血小板型) 免疫性：ITP の母親からの新生児，同種免疫性新生児血小板減少症</p> <p>血小板機能異常症 粘着障害：Bernard-Soulier 症候群 放出障害：Hermansky-Pudlak 症候群，Wiskott-Aldrich 症候群，Chédiak-Higashi 症候群など 凝集異常：血小板無力症，無フィブリノゲン血症</p> <p>凝固異常症* 第 I 因子 (フィブリノゲン) 欠乏症および異常症 第 II 因子 (プロトロンビン) 欠乏症および異常症 第 V 因子欠乏症および異常症 第 VII 因子欠乏症および異常症 第 VIII 因子欠乏症および異常症 (血友病 A) von Willebrand 病 第 IX 因子欠乏症および異常症 (血友病 B) 第 X 因子欠乏症および異常症 第 XI 因子欠乏症および異常症 第 XIII 因子欠乏症および異常症 第 V 因子，第 VIII 因子合併欠乏症</p> <p>線維素溶解異常症 α₂-プラスミンインヒビター (アンチプラスミン) 欠乏症 プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 欠乏症</p>	<p>血管障害症 アレルギー性紫斑病 壊血病 単純性紫斑病</p> <p>血小板障害症 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 症候性血小板減少性紫斑病 (STP) 再生不良性貧血，悪性腫瘍 (白血病を含む) 骨髄線維症，結核，放射線，薬剤 (ベンゾール，抗菌薬，抗腫瘍薬，その他) 血球貪食症候群 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)</p> <p>凝固異常症 新生児一次性出血症 ビタミン K 欠乏症 乳児特発性ビタミン K 欠乏症 続発性ビタミン K 欠乏症 ビタミン K 摂取不足 ビタミン K 吸収低下 (先天性胆道閉鎖症，閉塞性黄疸など) ビタミン K 合成低下 (難治性下痢症，長期抗菌薬投与などによる腸管内細菌叢の変化) ビタミン K 利用能，合成低下 (肝炎，肝硬変，ワルファリン投与)</p> <p>重症肝障害 循環抗凝固物質 (インヒビター) の発生 DIC 線維素溶解亢進</p>

*：第 XII 因子，プレカリクレイン，高分子キニノゲンの各欠乏症および異常フィブリノゲン血症は凝固障害症であるが，出血症状はみられず，むしろ，血栓傾向を示す。

を増加させるが，なお血小板は補充しきれない病態である。慢性 ITP で PAIgG が増加する機序は不明であるが，その後の病態は急性 ITP と同様と考えられる。しばしば自己免疫疾患 (SLE, Evans 症候群など) やヘリコバクターピロリ菌感染症に合併する。

4 症 状

主として皮膚・粘膜出血を呈する。関節出血はない。一般に 10 万 / μ l 以下で紫斑 (点状または溢血斑) が出現し，3~5 万 / μ l 以下で粘膜出血 (鼻出血，口

腔内出血，月経過多など)，1~3 万 / μ l 以下で消化管出血や泌尿生殖器出血，頭蓋内出血などの重篤臓器出血の頻度が上昇する。しかし，血小板減少と出血症状は必ずしも相関しない。

5 診断，鑑別診断

ITP の診断は除外診断となるが，末梢血血小板減少 (10 万 / μ l 以下) とこれに対応する骨髄巨核球の正形成ないし過形成 (50~300 / μ l) が基本事項である。このほか PAIgG 値も参考になる。病勢や治療効果を

表 10 小児特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の診断基準 (日本小児血液学会 ITP 委員会, 2004)

1. 出血症状がある
出血症状は紫斑 (点状出血あるいは斑状出血) が主で, 口腔内出血, 鼻出血, 下血, 血尿, 過多月経もみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され, 受診することがある
2. 下記の検査所見を認める
 - 1) 末梢血液
 - (i) 血小板減少
10 万 / μ l 以下。なお, 自動血球計数のときは偽性血小板減少に留意する
 - (ii) 赤血球および白血球は数, 形態ともに正常
ただし, 失血性または鉄欠乏性貧血を伴うことがある, また軽度の白血球増減をきたすことがある
 - 2) 骨髄
 - (i) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
巨核球は血小板付着像を欠くものが多い
 - (ii) 赤芽球および顆粒球の両系統は数, 形態ともに正常
顆粒球 / 赤芽球比 (M/E 比) は正常で, 全体として正形成を呈する
骨髄検査はルーチンに実施する必要はない。赤血球および (あるいは) 白血球の数, 形態の異常がみられるときなど ITP の診断に疑いがもたれるとき, ステロイド薬の投与を考慮したとき, 大量 γ -グロブリン投与が無効のときなどには実施することが望ましい
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる^{注1)}
4. 1. および 2. の特徴を備え, さらに 3. の条件を満たせば ITP の診断を下す^{注2)}
5. 病型鑑別の基準
 - 1) 急性型: 推定発病または診断から 6 か月以内に治癒した場合
 - 2) 慢性型: 推定発病または診断から 6 か月以上血小板減少が遷延する場合
ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い

注1): 血小板減少をきたす主要な小児疾患。

- (i) 主として産生の低下によるもの: 薬物または放射線障害, 再生不良性貧血, 白血病, 骨髄異形成症候群, 癌の骨髄転移など。
- (ii) 主として破壊の亢進によるもの: SLE およびその類縁疾患, 抗リン脂質抗体症候群, DIC, 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 血球貪食症候群, HIV 感染症, Kasabach-Merritt 症候群など。
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの: 重症感染症など。
- (iv) 先天性血小板減少症: Bernard-Soulier 症候群, Wiskott-Aldrich 症候群, X連鎖劣性血小板減少症, May-Hegglin 症候群, Epstein 症候群, Gray platelet 症候群, von Willebrand 病 (2B 型および血小板型), 先天性無巨核球性血小板減少症など。

注2): 抗血小板特異抗体の測定は ITP の診断に有用であるが, わが国では検査体制が整っていない。

ほぼ反映する。小児 ITP の診断基準を表 10 に示す。

急性 ITP と鑑別すべきものは, 新生児血小板減少症, 症候性血小板減少性紫斑病 (STP), 播種性血管内凝固 (DIC), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS) などである。慢性 ITP と鑑別すべきものは, Bernard-Soulier 症候群 (大型血小板出現), Wiskott-Aldrich 症候群 (免疫不全, 湿疹), May-Hegglin 異常症 (好中球 Döhle 小体出現), Upshaw-Schulman 症候群 (USS), Kasabach-Merritt 症候群などである。

6 治療

急性型は self-limited で, 重篤出血症例のみが薬物治療の対象となる。慢性型の治療目標は出血症状を改善し, 日常生活の質 (QOL) を高めることにある。主として免疫抑制療法と支持療法が行われる。

a. ステロイド薬内服療法

網内系食細胞による感作血小板の破壊を抑制す

る。1~2 mg/kg を 3~4 週間内服投与する。急性型では正常化ないし部分的 (5~10 万 / μ l) に寛解する。慢性型では一部を除いては正常化しないが, 血小板数よりも出血症状を指標として血小板数の維持を図る。

b. メチルプレドニゾロン大量療法

緊急止血を目的としてメチルプレドニゾロンを静注すると, 3~6 日目をピークとして血小板増加がみられる症例がある。2~4 週間で前値に復することが多い。

c. γ -グロブリン大量療法

主として網内系機能抑制や抗体産生抑制による一過性の血小板増加作用を示す。急性型で大量出血や頭蓋内出血などで急速な血小板増加が望まれる場合には極めて有用である。非修飾型 γ -グロブリン製剤を点滴静注すると, 約半数で一過性に約 10 万 / μ l 以上に上昇する。

d. 摘脾術

難治性の慢性ITPで選択される。約60%は摘脾によって寛解し、90%に出血症状の軽減がみられる。

e. その他

上記のいずれもが無効か、摘脾の不能例ないし拒否例に試みる。シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリンなどが用いられる。骨髄抑制に注意する。ヘリコバクターピロリの除菌が奏効することがある。

f. 支持療法

軽度～中等度の紫斑や鼻出血のみの場合は安静と局所止血、血管強化薬で経過をみる。緊急手術や重篤出血に対してのみ血小板輸血を行う。濃厚血小板を急速点滴静注する。効果は一過性である。

7 予 後

小児期ITPは成人と大きく異なり、新しい患者のうち80～90%は6か月以内に治癒し、急性型と診断される。慢性型でも約20%は自然寛解する。最も危険な合併症である頭蓋内出血の頻度は0.5%以下と低い。時に致死性である。

3 続発性(症候性)血小板減少性紫斑病

secondary (symptomatic) thrombocytopenic purpura (STP)

1 定義, 分類

原疾患に基づく血小板減少症で、乳幼児でしばしばみられる。その病態から分類すると、骨髄での血小板産生の低下(再生不良性貧血や白血病など)、血小板崩壊の亢進(SLEやEvans症候群など)、血小板分布の異常、体外への喪失(大量出血や体外循環など)などに分けられる。感染症に続発するものが最も多い。敗血症、細菌性心内膜炎、粟粒結核、麻疹、風疹、水痘、HIV(human immunodeficiency virus)感染症などにしばしば続発する。ウイルス性ではITPとの鑑別はむずかしい。

2 症状, 診断

出血症状はITPと大差ないが、加えて原疾患に基づく種々の症状がみられる。

診断はITPに準じるが、原疾患に基づく各種検査異常を考慮に入れること。

3 治療, 予後

原疾患の治療が基本である。血小板減少に基づく重篤出血に対しては血小板輸血が有効である。

4 先天性血小板機能異常症

congenital platelet disorders

血管に損傷が生じると、露出された血管内皮下組織(主としてコラーゲン)に血小板が粘着する。この際、血漿 von Willebrand 因子(VWF)が血小板膜糖蛋白(GP)Ib/IX複合体と反応して、“糊(のり)”の働きをする。引き続いて、VWFとフィブリノゲンが血小板 GPIIb/IIIa複合体と反応して、血小板同士が凝集し、一次血栓が形成される。

1 Bernard-Soulier 症候群

常染色体劣性に上記 GPIb/IX が欠損・低下しているために、特に、高いずり応力の働く血管壁での血小板粘着が障害され、皮膚・粘膜出血(皮下出血、鼻出血、過多月経など)をきたす。

検査所見では、出血時間の延長、血小板数の軽度ないし中等度減少、巨大血小板の出現、リストセチン添加血小板凝集能の低下がみられる。血漿 VWF は正常である。

2 Glanzmann 血小板無力症

常染色体劣性に上記 GPIIb/IIIa の量的・質的異常により血小板凝集が障害され、皮膚・粘膜出血を反復する。

検査所見では、出血時間の延長、血小板数正常、ADP やコラーゲン添加血小板凝集能の欠如ないし低下、血餅退縮能の低下(一部正常)がみられる。

5 先天性凝固異常症

congenital coagulation disorders

表9参照。

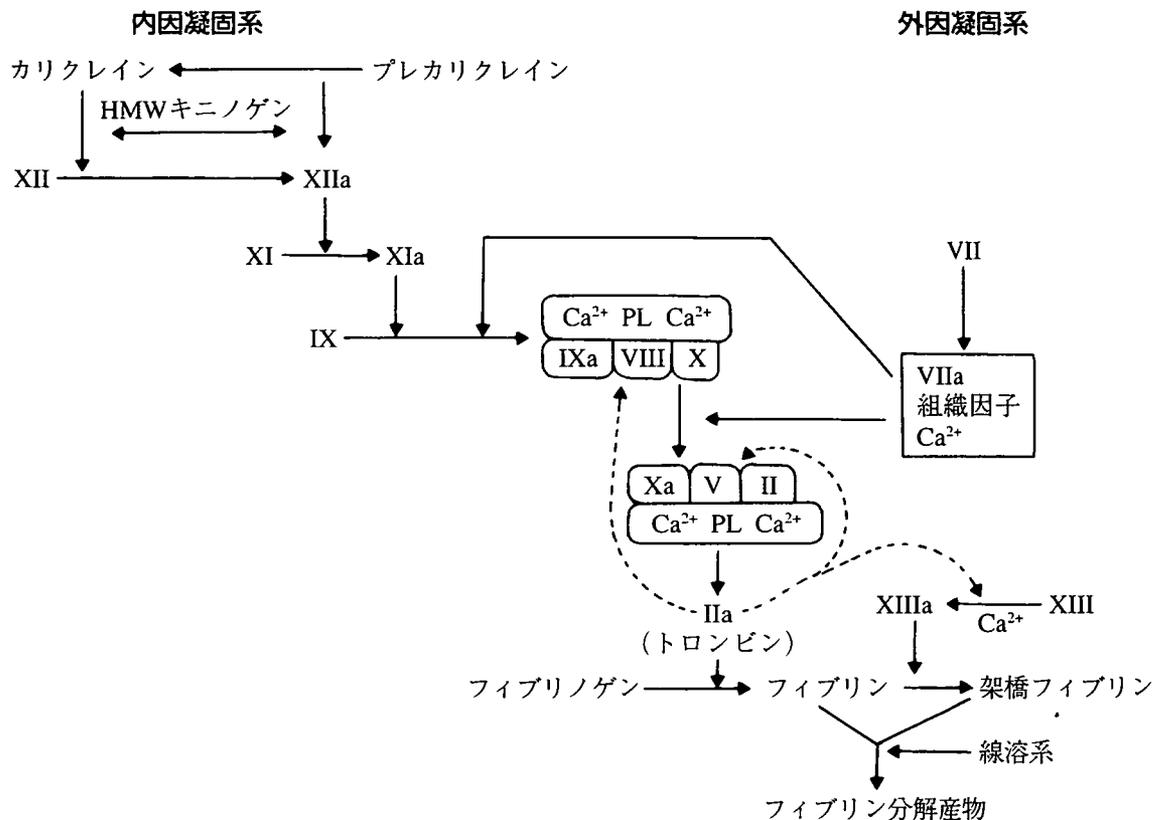
血管壁と血小板およびVWFの相互作用で生じる一次止血とともに進行する凝固・線溶因子の反応系は、それらの生理的阻止因子とのバランスで促進または制御される(図5)。

凝固因子のすべてに先天性の欠乏症ないし異常症が存在し、通常、出血傾向を呈する。欠乏症とは各因子の量的な欠如ないし低下症のことである。異常症とは凝固因子活性は低下するが、その因子抗原(蛋白)を正常量保有する質的(分子)異常症のことである。

von Willebrand 病(VWD)は第VIII因子(FVIII)と複合体を形成している血漿VWFの量的ないし質的異常に基づく先天性出血症である。頻度も血友病に次いで高いので、通常、先天性凝固異常症として取り扱われる。

これらのなかで臨床上重要なものは血友病A、血友病B、VWD、無フィブリノゲン血症および第XIII

図5 凝固機序



簡略化したためアンチトロンビンやプロテインC, プロテインSなどのインヒビターや内因系と外因系の相互作用の多くは除外した。破線は現時点で最も重要と考えられるトロンビンによる活性化を示す。HMW：高分子, PL：リン脂質。

因子欠乏症である。

1 血友病 A および血友病 B

hemophilia A & hemophilia B

a. 病因, 疫学

X連鎖劣性遺伝性で生涯にわたる**反復性出血症状**を特徴とする。血友病は, A(先天性第VIII因子欠乏症・異常症)とB(先天性第IX因子欠乏症・異常症)の二病型に分かれるが, 両者の臨床症状や予後には差はない。

血友病の発生頻度には人種差はなく, 出生頻度は男児出生10万人当たり約12人である。血友病Bの患者数は血友病Aの1/5程度である。

b. 症状, 病態

血友病の主要な症状は出血傾向であり, その臨床所見はやや複雑, 多岐にわたる。

最も特徴的な出血は**関節出血**である。いずれの関節にも出血しうるが, 膝, 足, 肘, 肩関節の順に多い。いったん関節出血が始まると, 局所熱感と腫脹を伴う激しい疼痛が生じ, 関節可動域が著しく制限され, やがて筋肉の萎縮をきたす。その結果, さらに次の出血を助長するという悪循環に陥ると, 関節に進行性の破壊(**血友病性関節症**)をもたらす。

次いで, 筋肉出血が特徴的である。特に注意を要するのが, 腸腰筋, 腸骨筋血腫であり, 時に急性虫垂炎と誤ることがある。

皮下出血は小動脈性で, 深在性の傾向が強く, 暗赤紫色で硬く盛り上がり, コイン大の**皮下血腫**を形成しやすい。点状出血斑はみられない。多くは治療を必要としない。

このほか, 口腔内出血, 鼻出血, 尿路や消化管出血もまれではない。また, 頻度は低いが生命を脅かすものとして頭蓋内出血や頸部出血がある。

これら出血症状の頻度と重症度は凝血的重症度にはほぼ一致する。重症型に比較して中等ないし軽症例では発症年齢も高く(学童期以後のことが多い), 自発出血や関節出血はほとんどない。抜歯後, 手術後または外傷後止血困難から気づかれることが多い。

c. 診断

診断は, 家族歴, 出血症状, 止血・凝血的検査および分子生物学的検査により行われる。

【1】家族歴

血友病はX連鎖劣性遺伝病である。通常保因者である母から生まれる男児の1/2に発症するが, 遺伝歴のないいわゆる孤発例も約30%にみられる。

【2】止血・凝固学的検査

診断上必須かつ最も重要で、これにより鑑別診断、重症度判定、保因者診断および出生前診断が行われる。第 VIII、IX 因子活性の測定には生物学的な凝固因子活性と免疫学的な抗原量の定量が行われる。

a) スクリーニング検査

血友病 A、B ではともに、出血時間、血小板数および毛細血管抵抗は正常である。全血凝固時間、血漿カルシウム再加時間は重症例で著しく延長する。軽症型では多くは軽度延長ないし正常である。プロトロンビン時間 (PT) は正常であるが、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は著明に延長する。

b) 第 VIII 因子活性または第 IX 因子活性

第 VIII または IX 因子活性が著しく低下する。凝固因子活性からみた重症度分類は、1% 未満が重症、1～5% が中等症、5～30% が軽症である。

【3】分子生物学的検索

第 VIII 因子遺伝子は Xq28 に、第 IX 因子遺伝子は Xq27.1 に存在する。血友病の遺伝子異常には、大小欠失、点変異、挿入など種々あるが、重症血友病 A の約 40% でイントロン 22 と 5' 上流との間の逆位が見出されており、特徴的である。血友病 B では点変異が多いが、ホットスポットはない。

制限酵素断片長多型 restriction fragment length polymorphism (RFLP) や病因遺伝子などを利用した保因者診断や出生前診断も行われる。

【4】保因者診断

X 連鎖劣性遺伝の特性に基づき、家系調査 (家系図)、凝血的検査および遺伝子診断により行われる。

【5】出生前診断

出生前診断に先立って遺伝カウンセリングが行われる。次いで妊娠早期の胎盤絨毛の DNA 分析や妊娠中期の胎児血採血による出生前診断が可能である。

d. 治療

出血に際して欠乏凝固因子を経静脈的に補う補充療法により止血を図る。最も基本的な治療法で生涯にわたって行われる。同時に、局所止血療法や整形外科的機能回復訓練が併用され、効果を上げている。

【1】血友病 A 補充療法

a) 補充療法薬

製剤には、ヒト血漿由来の第 VIII 因子製剤と遺伝子組換え型の第 VIII 因子製剤とがある。共に 250～1,000 U/バイアルと高力価の第 VIII 因子活性 (FVIII : C) を含有し、自己注射 (家庭治療) にも適している。

正常血漿中の F VIII : C を 100% とすると、1 U/kg の製剤輸注によって生体内では F VIII : C は約 2% 上昇する。F VIII : C の生体内半減期は 8～12 時間であ

る。したがって、50 U/kg の大量投与によっても投与 30 分後に 100% に達した F VIII : C は 24 時間後には 20% 前後に低下する。この生体内代謝を理解したうえで、出血部位や程度、手術の種類などにより投与量、投与回数が設定される。

b) DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) (デスマプレシン注)

合成バソプレシンの DDAVP は貯蔵部位から F VIII と VWF を放出させ、血中濃度を 2～4 倍上昇させるので中等症ないし軽症血友病 A および VWD に有効である。

【2】血友病 B 補充療法

第 IX 因子製剤またはプロトロンビン複合体製剤 prothrombin complex concentrates (PCC) が用いられる。

PCC にはプロトロンビンと第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子をも含有するので各々の先天性および後天性欠乏症の補充療法薬としても有用である。第 IX 因子製剤の適応症状や投与量、回数などは血友病 A の場合に準じる。

【3】補充療法の副作用とその対策

発熱や血管痛、蕁麻疹、腰痛、喘息様発作、アナフィラキシーなどの即時的なものほかに以下のようなものがあり重要である。

a) 後天性免疫不全症候群 (AIDS)

輸入凝固因子製剤に混入した HIV の感染を受けた日本人血友病患者はこの薬剤使用者の約 40% で、日和見感染症や悪性腫瘍を合併する、いわゆる AIDS 患者もみられる。わが国では 1985 年からウイルス不活性処理製剤が導入され、薬剤による新たな HIV 感染者は出ていない。

b) 輸血後肝炎

B 型肝炎と C 型肝炎がある。1985 年以降の各製剤は加熱処理や表面活性剤処理によるウイルス不活化が行われており安全性は極めて高くなっている。

c) インヒビター (抑制物質) の発生

補充療法の反復により血友病 A では 10～25% の、血友病 B では 3～5% の患者で F VIII : C (FIX : C) を特異的に失活させる抑制物質 (インヒビターとよばれる同種抗体) が発生し、以後の止血療法を困難にすることが知られている。

高力価インヒビター保有患者の止血には、F VIII : C (FIX : C) をバイパスする止血機序を期待して活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC) や活性型第 VII 因子製剤の 1 日 1～3 回投与が行われ、効果を上げている。

【4】自己 (家庭) 注射と包括医療

自己注射とは血友病患者が医師の管理、指導のもとに製剤を自分で (時に両親や妻により) 注射することである。これにより、より早期の止血管理が可能

である。

血友病治療は主治医と患者だけの関係では不十分で、各専門医療スタッフおよび心理士、遺伝カウンセラーや教育スタッフが関連した事項を互いに援助・協力しあって解決していくこと、すなわち、包括医療が特に重要である。

2 von Willebrand 病 (VWD)

a. 病因, 概念

VWD は、血漿 von Willebrand 因子 (VWF : 12p13.3 に遺伝子座が存在する) の量的、質的異常に基づく常染色体性の出血症で、皮膚・粘膜出血と出血時間の延長を特徴とする。

VWF は、損傷血管壁への血小板の粘着、すなわち、一次止血に関与する。VWF は、まず、損傷血管壁から露出したコラーゲンに結合し、修飾を受けると GP Ib/IX を介して血小板と結合 (血小板の粘着) する。すると、血小板側では GP IIb/IIIa 複合体が形成され (活性化)、さらに VWF とフィブリノゲンに結合し、血小板血栓の形成 (血小板の凝集) が進行する。

また、VWF は正常血漿中では第 VIII 因子 (F VIII) と複合体 (F VIII/VWF) を形成することによって F VIII の安定化に寄与している。

b. 診断, 病型分類

診断には、① 常染色体遺伝性、② 皮膚・粘膜出血を主徴とする反復性の出血症状、③ 止血・凝固学的検査、の三者が必須である。血友病 A との鑑別診断にも用いられる (表 11)。

検査異常の特徴は、① 出血時間の延長、② 血小板粘着能 / 停滞率の低下、③ F VIII : C の低下、④ リストセチン添加血小板凝集能の異常、⑤ リストセチンコファクターの低下、⑥ VWF 抗原の低下、⑦ 患者への血漿または F VIII/VWF 製剤輸注後の F VIII : C の期待値以上への上昇と比較的長時間の持続、などである。

遺伝形式と VWF の量的・質的異常により、type 1 (典型)、type 2 (変異型) および type 3 (重症型) の三病型に分類される。

c. 症 状

臨床的重症度は病型と血漿 F VIII/VWF 複合体量に左右される。紫斑、鼻出血、歯肉出血、口腔内出血、消化管出血など、皮膚・粘膜出血を反復する。外傷後や抜歯、手術後止血困難で気づかれたり、術前検査ではじめて診断されることもある。女性では、過多月経 (特に、初経時) はしばしばみられる。

d. 治 療

多くの軽症型 VWD では積極的な補充療法を必要とせず、局所処置にて止血可能なことが多い。VWD の止血療法の目標は、VWF 依存性に延長する出血時間の短縮と低下している F VIII : C の補正である。このためには F VIII/VWF を F VIII/VWF 製剤によって補う補充療法と、患者自身が産生している F VIII/VWF の合成 / 放出を一時的に増強させる DDAVP 療法 (1「血友病 A および血友病 B」の項参照) とがある。DDAVP は、type 1 のみで有効である。

第 VIII 因子単独製剤は VWF を含まず止血効果は乏しい。

3 無フィブリノゲン血症

afibrinogenemia

合成障害に基づく血漿フィブリノゲンの欠如を特徴とする常染色体劣性遺伝性の出血症である。

出血症状は特徴的で、新生児期に臍出血、頭血腫、吐血・下血などがみられる。以後は外傷後・手術後過剰出血のほか、しばしば頭蓋内出血がみられ、時に死因となる。出血のほか、創傷治癒遅延と妊娠維持不能がある。

全血凝固時間、カルシウム再加時間、PT、APTT、トロンビン時間はいずれも著明に延長する。フィブリノゲンは免疫学的測定法にても検出不能のことが

表 11 血友病 A、血友病 A 保因者および von Willebrand 病の鑑別診断

	血友病 A	血友病 A 保因者	von Willebrand 病
遺伝形式	X 連鎖劣性 (男性)	X 連鎖劣性 (女性)	常染色体優性 (劣性) (両性)
出血症状	重篤 (関節・筋肉)	ない	軽～中等度 (皮膚・粘膜)
F VIII/VWF	F VIII VWF	↓ 正常	↓ ↓↓
出血時間	正常	正常	↑↑～↑
PT	正常	正常	正常
APTT	↑↑	↑	↑
F VIII/VWF 製剤輸注効果	F VIII : C が期待値まで上昇		F VIII : C が期待値以上または長時間の上昇

↓↓: 著明低下, ↓: 低下, ↑↑: 著明延長, ↑: 延長, PT: プロトロンビン時間, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間。