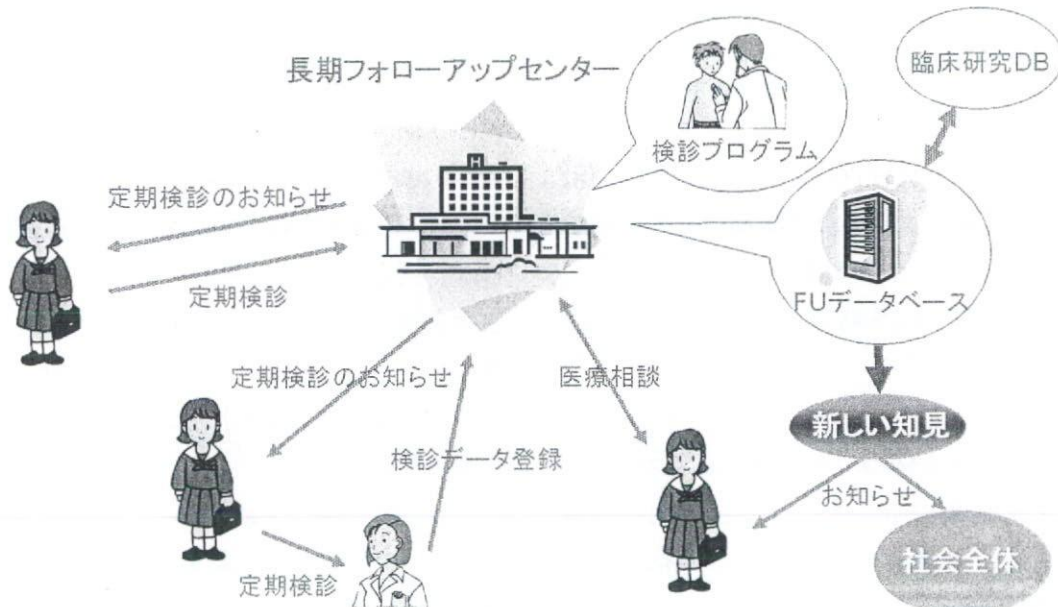


(資料1)

資料1. 長期フォローアップシステム構想(案)

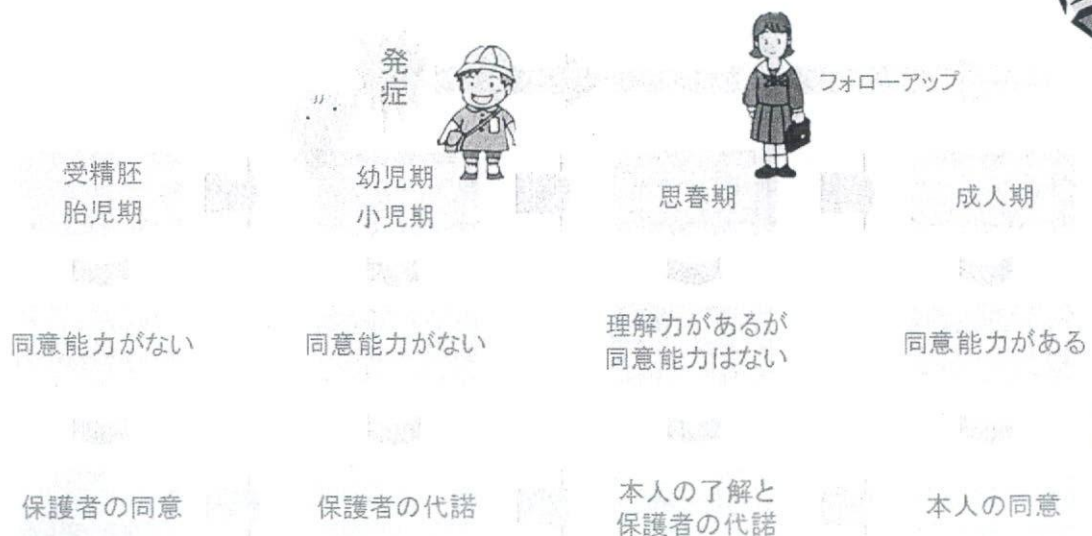


※ 自分で知り
自分でアクセスして活用していくことが重要

(資料2)

資料2. 対象者年齢と同意権者の変化

代諾 → assent → consent



※ 同意権者が変わっていく

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	家族への説明と病名告知にあたっての注意		『小児科研修医ノート』	診断と治療社	東京	2009	印刷中
前田美穂	思春期貧血	別所文雄、五十嵐隆監修	思春期医学臨床テキスト、日本小児科学会編	診断と治療社	東京	2008	122
前田美穂	鉄欠乏性貧血	佐治勉、有阪治、大澤真木子、近藤直美、竹村司編	講義録小児科学	メジカルビュー社	東京	2008	574-575
前田美穂	再生不良性貧血、二次性貧血	佐治勉、有阪治、大澤真木子、近藤直美、竹村司編	講義録小児科学	メジカルビュー社	東京	2008	576-577
前田美穂	貧血	山城雄一郎監修	ナースのための小児の病態生理事典	ヘルス出版	東京	2008	250-257
東 範行	眼疾病学	丸尾敏夫・粟屋忍	視能矯正学改訂第2版増補	金原出版	東京	2008	125-137
東 範行	未熟児網膜症	山本 節	視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2009	印刷中
東 範行	網膜裂孔	山本 節	視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2009	印刷中
堀部敬三	急性リンパ性白血病	大関武彦、近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	1292-1300

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N.	Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006.	Ann Oncol.	20(1)	166-74	2009. Epub 2008 Aug 20.
Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N.	Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15 to 29 years, 1970-2006.	Ann Oncol.			in press. [2009 Jan 15 Epub ahead of print]
Ishida Y, Ishimaru A, Tauchi H et al	Partial hypoxanthine-guanine phosphorribosyltransferase deficiency due to a newly recognized mutation presenting with renal failure in a one-year-old boy.	Eur J Pediatr	167	957-9	2007

石田也寸志	小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症	日本小児科学会雑誌	112	1505-1518	2008
石田也寸志	小児がん経験者の長期フォローアップ	日本小児血液学会誌	22	144-155	2008
石田也寸志	小児がん治療後のよりよい生活—Erice 宣言の重要性—	小児外科	40	708-712	2008
石田也寸志	小児期貧血の後期合併症と QOL:成人期移行における問題点	小児科診療	39	243-249	2009
Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, Higaki T, Ishida Y et al	Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy.	Dev Med Child Neurol	50	478-480	2008
安川正貴、石田也寸志、坂東史郎	Picture in Clinical Hematology (No. 26) Chediak-Higashi症候群	臨床血液	49	213	2008
Kaizu K, Maeda M, Fukunaga Y	Factors affecting final height and growth hormone provocation tests in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia who underwent cranial irradiation	Jpn J Pediatr Hematol	22	119-125	2008
Maeda M.	Late effects of childhood cancer: Life-threatening issues	J Nippon Medical School	75	320-324	2008
Miho Maeda, Akio Tsuda, et al	Ewing Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor of the kidney in a Child	Pediatr Blood Cancer	50	180-183	2008
前田美徳	小児がん経験者の QOL	小児保健研究	67	304-307	2008
Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, et al.	A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy	Pediatr Hematol Oncol	25	439-450	2008
杉藤公信、草深竹志	マスキリング陽性でその後の無治療期間を経て腫瘍進展が考えられた症例	小児外科	40(9)	997-1002	2008
井上幹也、杉藤公信、草深竹志、他	2年9か月間の無治療経過観察を経て腫瘍摘出術を施行したマスキリング発見 ganglioneuroblastoma, in termixed の1例	日小外会誌	45(1)	77-83	2008

Yokoi T, Nishina S, <u>Azuma N.</u>	Glial extrusion from the regressed retinoblastoma after conservative treatment.	Acta Ophthalmol Scand	86	462-464	2008
Hiraoka M, Nishina S, Nakagawa A, Matsuoka K, <u>Azuma N.</u>	Case of aggressive posterior retinopathy of prematurity with atypical neovascular growth.	Jpn J Ophthalmol	52	417-419	2008
Nishina S, Suzuki Y, <u>Azuma N.</u>	Exudative retinal detachment following cataract surgery in Hallermann-Steiff syndrome.	Jpn J Ophthalmol	246	453-455	2008
Seko Y, <u>Azuma N.</u> , Takahashi Y, Makino H, Morito T, Muneta T, Matsumoto K, Saito H, Sekiya I, Umezawa A.	Human sclera maintains common characteristics with cartilage throughout evolution.. 2008 2008 Nov 12	PLoS ONE	3(11)	e3709. Epub	2008
Iso M, Fukami M, Horikawa R, <u>Azuma N.</u> , Kawashiro N, Ogata T.	SOX10 mutation in Warrdenburg syndrome type II. .	Am J Med Genet	146A	2162-2163	2008
<u>Azuma N.</u> , Hida T, Kohsaka S.	Hypovascular glial overgrowth from the optic nerve head in fetuses of 16 weeks gestation	Acta Ophthalmol Scand	86	Epub	2008
Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, <u>Azuma N.</u>	Analysis of pathology in type I Stickler syndrome.	Acta Ophthalmol Scand	86	Epub	2008
Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, <u>Azuma N.</u>	Congenital rotated macula with relatively good vision and binocularity.	Jpn J Ophthalmol	J	In press	2009
Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, <u>Azuma N.</u>	Analysis of pathology in type I Stickler syndrome.	Acta Ophthalmol Scand		In press	2009
Kobayashi Y, Suzuki K, Oba S, Nishina S, <u>Azuma N.</u> , Okuyama M.	Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in Japanese children's hospitals.	Jpn J Ophthalmol	J	In press	2009
Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, <u>Azuma N.</u>	Vascular abnormalities of aggressive posterior retinopathy of prematurity by fluorescein angiography findings.	Ophthalmology		In press	2009

Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N.	Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology		In press	2009
Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H.	Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells.	Biol Pharm Bull		In press	2009
東 範行	黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用.	医学のあゆみ	226	965-972	2008
東 範行	熟児網膜症の最新の医療.	医療	63	In press	2009
東 範行	未熟児網膜症の診断と治療.	日本眼科医会		In press	2009
横谷 進	臨床医に必要なCCSの知識	日本内分泌学会雑誌	84 (Suppl)	7-10	2008
横谷 進	小児がん経験者 (OCS) における性腺機能障害	日本生殖内分泌学会雑誌	13	52-54	2008
横谷 進	小児がん治療と内分泌合併症	小児外科	40 (6)	671-675	2008
Robert Nakayama, Yasunori Sato, Mitsuko Matsutani, Hideki Ogino, Fumihiko Nakatani, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu, Hideo Morioka, Hiroo Yabe, Hiroshi Hirose, Haruhiko Sugimura, Hiromi Sakamoto, Tsutomu Ohta, Yoshiaki Toyama, Teruhiko Yoshida, Akira Kawai	Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan	Cancer Sci	99	333-339	2008
Yoshiyuki Suehara, Tadashi Kondo, Kunihiro Seki, Tatsuhiro Shibata, Kiyonaga Fujii, Masahiro Gotoh, Tadashi Hasegawa, Yasuhiro Shimada, Mitsuru Sasako, Tadakazu Shimoda, Hisashi Kurosawa, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi	Pfetin as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics	Clin Cancer Res	14	1707-1717	2008

Ako Hosono, Atsushi Makimoto, Akira Kawai, Yoichi Takaue	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors	Bone Marrow Transplantation	41	1067-1068	2008
Akira Kawai, Tadashi Kondo, Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Setsuo Hirohashi	Global protein-expression analysis of bone and soft tissue sarcomas	Clin Orthop Relat Res	466	2099-2106	2008
Umio Yamaguchi, Robert Nakayama, Kazufumi Honda, Hitoshi Ichikawa, Tadashi Hasegawa, Miki Shitashige, Masaya Ono, Ayako Shoji, Tomohiro Sakuma, Hideya Kuwabara, Yasuhiro Shimada, Mitsuru Sasako, Tadakazu Shimoda, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tesshi Yamada	Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor	J Clin Oncol	26	4100-4108	2008
堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊	わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態	日本小児科学会雑誌	113	105-111	2009
Park M, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y.	FBW ⁷ and NOTCH1 mutations in childhood T-ALL/NHL	British Journal of Hematology			2009 in press
Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; on behalf of the Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan.	Pediatr Blood Cancer			2009 in press
Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A.	Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group.	J Clin Oncol	27	897-903	2009

Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, Kato K.	Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease.	Int J Hematol	88	575-82	2008
Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Koh K, Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, Hayashi Y, Horibe K, Ishii E.	Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation.	Leuk Res	32	1523-9	2008
Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M, Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan.	Pediatr Blood Cancer	51	188-92	2008

IV. 研究成果の刊行物・別冊

思春期貧血

Chapter
IV

Key Words

- 思春期貧血
- 鉄欠乏性貧血
- ヘモグロビン
- 異食症
- *Helicobacter pylori*

POINT

思春期は、身体の発育に伴う血液量の増加による鉄の需要の増加、女子における月経の開始などにより体内の鉄は減少するが、それに見合う供給が不足することが多く、鉄欠乏に陥りやすい。鉄欠乏がこじると鉄欠乏性貧血となるが、鉄欠乏は貧血を呈する以前より、鉄依存性酵素の活性低下がおこり、言語学習能力や記憶力の低下が報告されている。

はじめに

思春期は、身体の発育が著しい時期である。血液量は体重に比例するといわれており、思春期は血液量の増大が著しい時期ともいえる。さらに運動量の増加、そして女子においては月経の発来などがみられる時期である。これらを鉄という観点からみると、思春期は鉄の需要と喪失の両者の増大がおこる時期ということになり、鉄欠乏が非常におこりやすい時期であるということになる。

鉄はヘモグロビンの構成要素であるため、欠乏が進むと鉄欠乏性貧血となることが知られている。ところが、鉄欠乏性貧血は緩徐に進行する貧血であるために、生体は貧血状態に対する適応が成立し、自覚症状が出現するまでにはかなりの時間がかかることが多く、気がつかれないうちに、鉄欠乏性貧血が進行していることが少なくない。学校保健法が改正される平成6年以前は、採血による貧血検診が多く为学校で施

行され、自覚症状がない中学生・高校生の貧血も、検診で発見されることが少なくなかったが、近年そのような検診も減少傾向にあり、妊婦の貧血の頻度が上昇したり、献血時の血液検査ではじめて貧血を指摘される頻度が上昇しているといわれている。さらに女子のダイエット志向もあり、近年、貧血を呈する思春期女子の割合は、明らかに増加している¹⁾。

鉄欠乏と思春期

体内の鉄量は健常の成人男性では体重1kgあたり約50mg、女性では約40mgといわれている。しかし、体内での鉄の動態はほとんど閉鎖回路の中で行われており、その出納は1日1mgの鉄が吸収され、1mgが排泄されるだけとごくわずかである(図)。ところが体重1kgの増加に対し鉄は35~45mg必要とされ、1mLの出血では0.5mgの鉄が喪失する。1回の月経時の出血は30~60mLといわれているので、

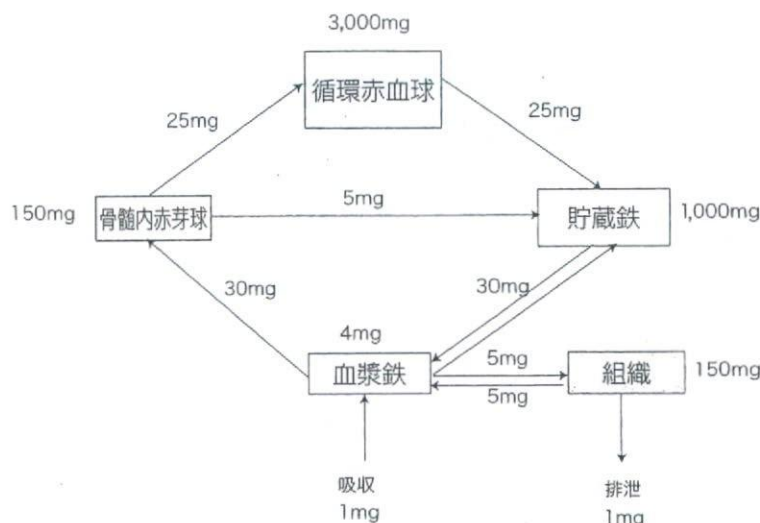


図 体内鉄の動態 (数字は体重 60 kg の男子での 1 日の代謝鉄量)

鉄量としては 15~30 mg が 1 カ月に 1 回喪失していることになる。

思春期はスポーツなども激しく行う時期である。スポーツと鉄欠乏についての因果関係は明確にされているわけではないが、足底への機械的衝撃が血球を破壊し、湧出したヘモグロビン内の鉄が汗などともに体外へ排出されること、スポーツによるストレスが消化管出血を惹起すること、腎血管攣縮や膀胱壁の刺激による血尿、大量の発汗に伴う鉄の体外への排出、腸管の循環血流量低下に伴う鉄吸収の低下などが原因としてあげられている。

すなわち、思春期のような時期には鉄は容易に不足してくるわけである。思春期貧血ということがほとんど鉄欠乏性貧血と同義語になっていることも、このような観点からみれば当然のことである。

鉄欠乏と臨床検査

鉄が欠乏すると、まず肝臓や脾臓などの貯蔵鉄が減少し、その後に血清鉄の減少がおこる。そのときに、鉄が結合しているトランスフェリンという蛋白が増加するという現象がみられる。そして鉄欠乏がさらに進行すると、ヘモグ

ロビン中の鉄が欠乏してヘム合成が低下し、貧血を呈することになる。臨床検査として、これらの病態を把握すると以下のようなになる。

まず、貯蔵鉄の減少は血清フェリチンの低下として表れる。血清フェリチンが 12 ng/mL 以下であれば、貯蔵鉄はかなり減少しているといわれている。なお、血清フェリチン 1 ng/mL は貯蔵鉄約 8 mg に相当する。トランスフェリンの増加は、総鉄結合能の上昇として捉えられる。正常では血清中のトランスフェリンの約 1/3 に鉄が結合されている。これは血清鉄を総鉄結合能で除したトランスフェリン飽和度として表されるが、鉄欠乏時には、この値が 16% 以下になる。感染時には血清鉄の減少が著しいことがあるので、血清鉄の減少だけでは必ずしも鉄欠乏ではないことに留意が必要であり、鉄欠乏の評価には、必ず総鉄結合能と合せて検査を行う必要がある。総鉄結合能が 360 μg/dL 以上に上昇している場合は、ほとんどが鉄欠乏である。鉄欠乏による貧血は赤血球の大きさが平均的に小さく、赤血球中のヘモグロビンが少ないために小球性低色素性貧血である。赤血球像では、非薄赤血球や小赤血球、赤血球サイズの大小不同などがみられる。また鉄欠乏性貧血時には、赤血球の産生に必要な鉄が不足するため、赤血球

内で鉄と結合するプロトポルフィリンが余剰となる。これを遊離赤血球プロトポルフィリン (FEP) といっている。FEP は、大部分が亜鉛と結合した亜鉛プロトポルフィリン (ZPP) となって、赤血球の中に存在する。このため、鉄欠乏性貧血時には FEP とともに ZPP が上昇している。

鉄欠乏性貧血と、ほかの小球性低色素性貧血との鑑別で重要な貧血の一つは、上述の感染性貧血である。感染性貧血は、血清鉄の低下がみられるが、総鉄結合能は正常ないし低下しており、血清フェリチンはやや上昇していることが多い。また、サラセミアも鑑別すべき貧血であるが、総鉄結合能の上昇や血清フェリチンの低下はみられない。サラセミアでは、鉄欠乏性貧血と比較して赤血球容積 (MCV) の値が低いことが多い。簡便な鑑別法の一つに赤血球容積 (MCV)/赤血球 (1×10^6) の値が 13 以下は、サラセミアのことが多いというものがある。

鉄欠乏性貧血の症状

鉄欠乏性貧血は徐々に進行する貧血である。急激に貧血をきたすと、人体は、さまざまな変化をおこすが、徐々に起こる貧血は身体がその状態に適応するため、自覚症状に乏しいという特徴がある。ヘモグロビン値が健常の 2/3 程度に減少していても、とくに症状を訴えないことが少なくない。このために、鉄欠乏性貧血は早期に貧血に気がつくことが少ないといえる。

ところが、鉄欠乏は貧血に至らない状態であっても、認知能力の低下や記憶力の低下があることが知られている。乳児期の鉄欠乏では知能や言語の発達の遅れが報告されている²⁾³⁾が、Bruner らは、貧血はないが鉄欠乏のある思春期の女子においても、言語学習能力や記憶力が低下していることを報告している⁴⁾。これらの原因は、鉄依存性酵素であるモノアミンオキシ

ダーゼ活性の低下や、脳内の神経伝達物質であるドパミンやノルアドレナリン、セロトニンの合成や分解に関する鉄含有酵素の活性低下が関係しているといわれている。

モノアミンオキシダーゼ活性が低下すると、神経系の処理能力が低下し、神経細胞が興奮しやすくなり、精神神経に影響が出ることが想定されている。また鉄欠乏ラットの脳では、アルデヒドオキシダーゼの活性が低下しており、その結果、セロトニンの濃度が上昇しているという実験もある⁵⁾。鉄は MRI を使った測定で、10 歳代後半まで急速に増加し、淡蒼球や被殻に多く、細胞レベルでは、オリゴデンドログリア内に多く存在すると報告されている⁶⁾。

一般に鉄欠乏性貧血は、貧血特有の症状である易疲労感、頭痛、動悸、息切れ、また他覚的である皮膚、口唇、眼球結膜の蒼白などのほか、鉄欠乏性貧血に特異的な症状もある。もともと多くみられるのは異食症 (pica) であり、とくに氷を好んで食べるパゴファジア (pagophagia) はよく知られている。氷のほかに、異食症としてみられるものとして、せんべい、海苔、ガム、ラムネ菓子などがあるが、いずれも口の中での食感が特別のものである。異食症の原因は、明確ではないが、中枢神経を介する症状だとする説と、末梢の感覚器である口腔粘膜や味蕾の変化に起因するものだとする説がある。匙状爪、口角炎、異臭症、舌の萎縮、食道入口部の web 形成なども鉄欠乏性貧血の症状であるが、思春期や乳児期の鉄欠乏性貧血では、成人より頻度が低い。

Helicobacter pylori と鉄欠乏性貧血

鉄欠乏性貧血は普遍的な疾患であり、新しい知見は少ないが、近年、鉄欠乏性貧血を反復する人に *Helicobacter pylori* (ヘリコバクター・ピ

ロリ)の感染を認め、これを除菌することにより、貧血の反復が阻止できたとする報告が散見されるようになった⁷⁾。胃に *Helicobacter pylori* の感染がおこると胃の酸度が低下し、小腸上部における鉄の吸収が低下するといわれてきた。最近、鉄吸収に関与するホルモンであるヘプシジンという物質が同定され、*Helicobacter pylori* はヘプシジンの濃度を上昇させ、そのために、鉄吸収が低下するということが議論されている。

鉄欠乏性貧血の治療

鉄欠乏性貧血と診断された場合、治療は鉄剤の投与を受けることである。鉄剤は吸収障害や経口薬による嘔気、嘔吐、下痢、便秘などの副作用が顕著でない限り、経口投与が望ましい。投与開始後約3日で、網状赤血球が増加し、5~7日でピークに達する。その後ヘモグロビンの増加がみられる。貧血が高度なほどヘモグロビンの上昇は急峻である。ヘモグロビンの改善後、血清鉄と総鉄結合能の改善、最後に血清フェリチンが回復する。血清フェリチン値が20 ng/mLになるまで投与を行うことが望ましい。およそ3~4カ月の投与が必要である。

食事療法も大切である。通常、鉄の供給は食事からのみ行われるので、食事の問題があったために鉄欠乏に陥る場合が多いわけであり、診断前と同じ内容の食事では再び鉄欠乏になっていく。食事からの鉄の吸収は平均10%といわれている。ヘム鉄からの吸収は20~30%なのに対し、非ヘム鉄では1~5%と非常に低い。鉄

の吸収は還元剤であるビタミンCやアミノ酸と一緒に摂取することにより良好となる。これは十二指腸で食物が消化液によって中和されるときに、鉄が不溶性の塩類になるのをこれらの還元剤が妨げ、鉄吸収が高められるためとされている。

●文献

- 1) Maeda M, Yamamoto M, Yamauchi K : Prevalence of anemia in Japanese adolescents : 30 years' experience in screening for anemia. *Int J Hematol* 69 : 75-80, 1999
- 2) Walter T, De Andraca I, Chadud P et al. : Iron deficiency anemia adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 84 : 7-17, 1989
- 3) Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW et al. : The effects of iron deficiency anemia and iron therapy on infants development test performance. *Pediatrics* 82 : 981-995, 1987
- 4) Bruner AB, Joffe A, Duggan AK et al. : Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 348 : 992-996, 1996
- 5) Mackler B, Person R, Miller LR et al. : Iron deficiency in the rat : biochemical studies of brain metabolism. *Pediatr Res* 12 : 217-220, 1978
- 6) Aoki S, Okada Y, Nishimura K et al. : Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence. MR Imaging at 1.5 T1. *Radiology* 172 : 381-385, 1989
- 7) Dofour C, Brisigotti M, Fabretti G et al. : *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2 : 225-227, 1993

まえだ みほ
前田美穂

日本医科大学小児科

鉄欠乏性貧血

病態

鉄の欠乏によりヘム代謝が障害され、ヘモグロビンの合成が低下し貧血を生じる。体内の鉄量が減少すると、まず肝臓や骨髄の貯蔵鉄が減少・消失する。次に血清鉄が減少し、鉄結合蛋白であるトランスフェリンが増加する。このとき、トランスフェリン飽和度は減少する。さらに鉄欠乏が進むとヘモグロビンが減少し、小球性低色素性貧血を呈する【図A】。

原因

成長に伴い血液量が増加する際に鉄の摂取が不足すると、体内の鉄のバランスが負に傾き、鉄欠乏が生じる。例えば、乳児期の急速な成長期に母乳栄養が続くと、母乳には鉄含有量が少ないために鉄欠乏が起きる。また思春期にも同様に急速な成長がみられるが、その際に鉄の摂取が不足し、さらに女子では月経による出血で鉄の損失量が増加すると鉄欠乏に陥る。また母胎からの鉄の移行期は妊娠の最後の3カ月であるが、早産児ではその期間が十分でないために母胎から鉄の移行が十分に行われない。また低出生体重児では、子宮内での発育が不良で、母胎からの鉄の移行が十分に行われないことがある。これらの児は出生後の発育は通常より急速であるために鉄の利用も多く、生後4～5カ月に未熟児後期（晩期）貧血という形で、鉄欠乏性貧血を呈することがある。

月経過多、腸の憩室やポリープからの出血、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などからの出血、反復する鼻出血、特発性肺ヘモジデローシスのような肺出血など慢性的な出血が続くと鉄欠乏性貧血を生じることがある。

ヘリコバクターピロリ感染があると、胃の中の酸度が通常より塩基側に傾くため、空腸上部での食餌鉄の吸収が悪くなり、鉄欠乏に陥りやすいといわれている¹⁾。

症状

貧血の一般的な症状と鉄欠乏性貧血に特有な症状がある。貧血が緩徐に起こるために、ヘモグロビン濃度が8g/dL以下にならないと一般的な貧血症状である倦怠感、動悸などの自覚症状の出現は少ない。鉄欠乏性貧血特有の症状として、脳内の鉄欠乏は、ドパミン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質の合成異常、これらを分解する鉄含有酵素の活性障害を起こすため、認知力の低下、集中力の低下、記憶力の低下、感情調節障害などがみられる。これらは、鉄欠乏による症状であるため、貧血のない鉄欠乏の状態であってもみられることがある²⁾。異食症（ピカ）も鉄欠乏性貧血特有の症状である。氷のサクサク感を好むパゴファジアは日常診療で比較的多くみられる。このほか、舌の萎縮、食道入口部の膜（web）、鼻粘膜の萎縮による異臭症、スプーン状の爪の変化などもある。

診断

血液検査で小球性低色素性貧血、血清鉄の低下、総鉄結合能の上昇、血清フェリチンの低下を認める。血色素の基準値は【表1, 2】に示す。

鑑別診断

小球性低色素性貧血で、鑑別診断としてあげられるものに、サラセミア、感染性貧血、鉄芽球性貧血、無トランスフェリン血症などがある【表3】。

Side Memo

トランスフェリン飽和度
通常血清中の鉄結合蛋白であるトランスフェリンはそのおよそ30%に鉄を結合している。血清鉄を総鉄結合能で除したものをトランスフェリン飽和度という。鉄欠乏時は16%未満となる。

治療

貧血の原因を確かめ、消化管出血などが否定されれば貧血の治療を開始する。貧血に進展する前の鉄欠乏症（いわゆる貧血のない鉄欠乏または潜在性鉄欠乏症といわれる状態）では、鉄含有量が多い食品、とくにヘム鉄を多く含む食品による食事療法のみでも治療となるが、貧血を呈している場合は、鉄剤投与が必要である。鉄剤は、基本的には経口投与である。

表1 貧血の基準値 (WHO, 1972年)

6カ月～6歳の小児	11g/dL以下
6～14歳の小児	12g/dL以下
成人男性	13g/dL以下
成人女性(非妊娠)	12g/dL以下
成人女性(妊娠)	11g/dL以下

表2 貧血の基準値 (東京都予防医学協会)

(g/dL)

		正常域	要注意	要受診
男子	小学生	12.0～16.0	11.0～11.9	10.9以下
	中学1・2年生	12.5～17.0	11.5～12.4	11.4以下
	中学3年生	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
	高校生	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
	成人	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
女子* (小学生～成人)		12.0～16.0	11.0～11.9	10.9以下

* : 妊娠しているものを除く

(1986年度改正)

表3 小球性低色素性貧血

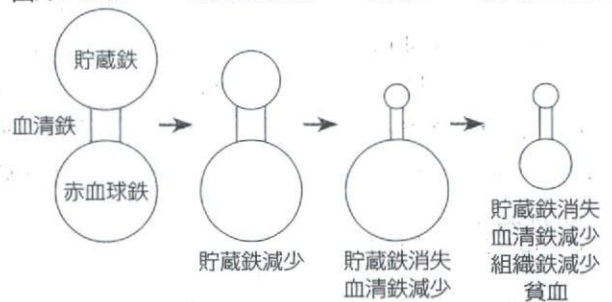
	血清鉄	総鉄結合能	血清フェリチン
鉄欠乏性貧血	↓	↑	↓
感染症、炎症	↓ or →	↓	→ or ↑
サラセミア	↓	→	↑
鉄芽球性貧血	↓ or →	→	↑

Level up View

●鉄欠乏性貧血への過程

鉄欠乏が起こると、まず貯蔵鉄が減少し、その後血清鉄の減少とトランスフェリンの増加が起こり、組織鉄の減少と貧血が起こるといって経過をたどる。

図A 正常 潜在性鉄欠乏 鉄欠乏 鉄欠乏性貧血



(文献3) より引用改変)

Basic Point Biochemistry

●鉄の吸収

鉄は十二指腸下部から空腸上部で吸収される。その吸収率は食事から摂取される鉄の10%以下である。吸収率は食品によって異なる。ヘム鉄は20～30%、非ヘム鉄は数%といわれているが、通常の食事では非ヘム鉄が80%以上を占めている。ヘム鉄はそのまま小腸粘膜細胞に取り込まれるが、食品中の非ヘム鉄は3価鉄の状態であり、そのままでは吸収できない。ビタミンCのような還元物質により2価鉄となり吸収され、粘膜細胞内で3価鉄となり、アポフェリチンと結合し一部は貯蔵鉄となる。そのほかのものはトランスフェリンと結合して血液中に入る。

◎文献

- 1) Dofour C, et al: Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2: 225-227, 1993.
- 2) Brunner Ab, et al: Randomize study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 348: 992-996, 1996.
- 3) Smith NJ, et al: Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. Advance in pediatrics 21: 239-280, 1974.

Self Check

- 9カ月から1歳半の乳幼児期、思春期に多くみられる。
- 未熟児では4～5カ月にみられる未熟児後期(晩期)貧血は、鉄欠乏性貧血である。
- 血清フェリチンの低下は鉄欠乏である。
- 血清鉄の低下と総鉄結合能の増加を伴う。

(前田美穂)

再生不良性貧血，二次性貧血

再生不良性貧血

◆病態と原因

再生不良性貧血には原因不明とされる特発性のほか，肝炎後に発症するもの，クロラムフェニコールなどの薬剤によるもの，Fanconi貧血のような先天性のものなどがある【表1】。特発性再生不良性貧血の原因は不明であるが，①血液幹細胞の質的異常，②免疫機序による造血障害などにより発症すると考えられている^{1,2)}。

◆症状

汎血球減少の程度により，症状の現れ方が変わる。血小板が減少している場合は，紫斑や鼻出血などの出血傾向がみられる。顆粒球減少のために易感染を呈し，感染症の反復がみられる場合もある。貧血が強度になると，易疲労感や息切れ，顔色不良などが現れる。すべての症状が出現することもあるし，一部の症状のみのこともある。軽症や中等症例ではとくに症状のないこともある。

◆診断および鑑別診断

末梢血における汎血球減少がみられ，骨髓が低形成を示す。骨髓の細胞密度を正確に評価するには，骨髓生検が必要である。顆粒球，血小板，網赤血球の数により，重症度を分類している【表2】。鑑別として，骨髓が低形成を示す低形成骨髓異型性症候群，発作性夜間血色素尿症があげられる。再生不良性貧血から骨髓異型性症候群，発作性夜間血色素尿症に移行する場合もある。

◆治療

重症または最重症の場合，血縁ドナーがいれば，造血幹細胞移植が第一選択となる。血縁ドナーのいない重症または最重症，および中等症では，抗胸腺細胞グロブリン（ATG），サイクロスポリンA，メチルプレドニンなどを使用した免疫抑制療法を行う。免疫抑制療法が無効な例には非血縁ドナーからの造血幹細胞移植も考慮するが，HLA不一致例での移植の生存率は60%以下といわれている（ただし10歳未満では85%程度との報告もある）。造血幹細胞移植を選択しない場合や，進行の緩徐な中等症例には蛋白同化ホルモンを投与する。軽症で輸血を必要としない場合は，無治療で経過を観察することもある。

二次性貧血

◆病態と原因

感染症，膠原病，悪性腫瘍，腎疾患，肝疾患，内分泌疾患などの血液疾患以外の全身性疾患に伴う貧血を二次性貧血という【表3】。とくに慢性感染症や膠原病に伴う慢性炎症時および悪性腫瘍などに続発する貧血をACDとよび，その原因は網内系からの鉄の放出が阻害され鉄の再利用がうまくいかないこと，または炎症などにより増加した腫瘍壊死因子- α （TNF- α ），インターロイキン-1（IL-1）などがエリスロポエチンの産生を抑制することなどとされている。最近，ヘプシジンという物質が網内系からの鉄の放出を阻害するということが明らかにされた⁴⁾。ヘプシジンは，腸管における鉄吸収も抑制するといわれている。感染や炎症により肝臓でのヘプシジンの合成が亢進するため，ACDでみられる貧血の原因として注目されている。また腎性貧血は，エリスロポエチンの産生障害により起こる。一般的に血清クレアチニンが1.6mg/dL以上またはクレアチニンクリアランスが40mL/分以下になると起こるといわれている。

Fanconi貧血：ファンコ
ー二貧血

表1 再生不良性貧血
の病型

後天性
特発性
肝炎後
その他の二次性
薬物
化学物質
放射線
妊娠
先天性
Fanconi貧血
dyskeratosis
congenita
その他

Side Memo

ATG：antithymocyte
globulin（抗胸腺細胞グ
ロブリン）
ヒト胸腺リンパ球を免疫
源としてウシあるいはウ
サギに接種し，抗血清を
採取してつくられる。

HLA：human leukocyto
antigen
（ヒト白血球抗原）

ACD：anemia of chronic
disorders

TNF- α ：tumor necrosis
factor- α （腫瘍壊死因子
- α ）

IL-1：interleukin-1
（インターロイキン-1）

◆症状

貧血の程度により、通常の貧血の症状が出現する。特異的な症状はない。

◆診断

二次性貧血では一般的に網内系に鉄が残存しているため、血清フェリチンの上昇がみられることが多い。貧血は正球性または小球性であり、血清鉄の低下と総鉄結合能の低下がみられる。血液検査で異常があり、二次性貧血が疑われた場合は、その原因としてまず慢性感染症、慢性炎症性疾患、悪性腫瘍などの否定をする。次に肝障害、腎機能障害、妊娠、低栄養、内分泌異常などの検索を行う。

全身性エリテマトーデスでは溶血性貧血を呈することがあるので、鑑別が必要である。

◆治療

ACDの治療は原疾患の治療を優先する。通常は原疾患の改善とともに貧血も改善する。エリスロポエチンの投与がACDに有効であるとの報告がある。

小児の感染症では、慢性の場合だけでなく、ウイルス性肺炎などの急性の感染症でも貧血を呈することがある。その場合はとくに貧血の治療をしなくても、原病の回復とともに貧血は治癒することが多い。

表2 再生不良性貧血の重症度分類

1. 最重症：重症でかつ好中球数 $200/\mu\text{L}$ 以下
2. 重症：以下の2項目を満たす
好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以下
血小板数 $2万/\mu\text{L}$ 以下
網状赤血球数 $2万/\mu\text{L}$ 以下
3. 中等症：以下の2項目を満たす
好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 以下
血小板数 $5万/\mu\text{L}$ 以下
網状赤血球数 $6万/\mu\text{L}$ 以下
4. 軽症：上記以外のもの

Basic Point biochemistry

●ACDと鉄代謝

ACDでは網内系からの鉄の放出障害があるため、貯蔵鉄が存在しても血清鉄の低下がみられる。また基礎疾患に伴い、IL-1、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、IL-6などが増加し、それに伴いトランスフェリン受容体やアポフェリチン合成が亢進し、血清から網内系への鉄の移行が生じる。また肝でのトランスフェリンの合成が低下する。この結果、鉄を貯蔵鉄として補足し、血清鉄を低下させる。

◎文献

- 1) 小島勢二：再生不良性貧血の原因。小児内科 29：1070-1075, 1997.
- 2) 中尾真二、ほか：後天性特発性再生不良性貧血。日本臨床 領域別症候群 20：14-17, 1999.
- 3) 東原正明：二次性貧血。三輪血液病学, 文光堂, 2006.
- 4) Ganz T：Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 102: 783-788, 2003.

表3 二次性貧血の分類

1. anemia of chronic disorders (ACD)
 - 1) 慢性炎症
 - 2) 慢性感染症
 - 3) 悪性腫瘍
2. 肝障害による貧血
3. 腎性貧血
4. 内分泌疾患に伴う貧血
 - 1) 下垂体機能不全症
 - 2) 甲状腺機能低下症
 - 3) 副腎不全
5. 妊娠に伴う貧血
6. 低栄養状態
7. 出血性貧血
8. 中毒性貧血
9. 加齢による貧血

(文献3) より引用)

Level up View

●HLAと再生不良性貧血

わが国の再生不良性貧血患者ではDRB1*1501とDRB1*1502のHLAをもつものが多い。とくにDRB1*1501をもつ者は免疫抑制療法に対して反応がよい。

Level up View

●Fanconi貧血

先天奇形、骨髄不全がみられる常染色体劣性遺伝の疾患である。再生不良性貧血の病態を示すのは幼児期以降である。染色体の脆弱性があり、マイトマイシンCなどDNA架橋剤への曝露により著しい染色体断裂が起こる。

Self Check

- 再生不良性貧血のなかには、骨髄異型性症候群、発作性夜間血色素尿症に移行する場合がある。
- Fanconi貧血は幼児期以降に再生不良性貧血の病態を示す。
- 二次性貧血では血清鉄と総鉄結合能が低下し、血清フェリチンが増加する。
(前田美穂)

貧血

ケアに対するポイント

- ・鉄欠乏と発達の遅れ
- ・貧血と組織の低酸素状態
- ・食事療法
- ・鉄欠乏性貧血は自覚症状に乏しい。

● 原因

貧血とはヘモグロビンの減少した状態のことであり、原因はさまざまであるが、赤血球の産生障害、破壊亢進、出血などに大別できる（表1）。

赤血球の産生には、鉄、ビタミン類（ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、葉酸など）、銅、蛋白などの栄養素が不可欠である。これらの物質のいずれかが欠乏したり、利用障害が起こったりすると貧血が生じる。例えば鉄が欠乏すると鉄欠乏性貧血となり、ビタミンB₁₂、葉酸が欠乏すると巨赤芽球性貧血となる。

赤血球産生の障害による貧血には、造血に関係する物質の欠乏ではなく、赤血球を産生する場である骨髄の機能の障害が原因である場合もある。このなかには先天的なものと後天的なものがある。前者にはFanconi貧血などがあり、後者にはとくに原因は不明である特発性再生不良性貧血と肝炎後や薬剤によって起こる再生不良性貧血などがある。また赤血球系細胞のみに障害を認める赤芽球癆という病態もある。先天的なものとしてDiamond-Blackfan貧血、後天的なものにはヒトパルボウイルスB19感染によるaplastic crisisとよばれる病態などがある。これらのほかに骨髄そのものに病変が生じ、それが原因で貧血となることがある。例えば白血病、悪性腫瘍の骨髄転移などである。そのほか、感染症による貧血、腎不全や肝疾患や甲状腺機能低下症に伴う貧血などのように、別に疾患があり、それに続発して赤血球の産生障害が起こり、貧血となることがある。

赤血球の破壊の亢進による貧血を溶血性貧血というが、これは、赤血球自体の欠陥による溶血と赤血球外の因子による溶血に大きく分けられる。赤血球自体の欠陥としては、遺伝性球状赤血球症や遺伝性楕円性赤血球症のように赤血球膜の異常がある疾患、グルコース6リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏症やピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏症などの赤血球酵素の異常による疾患、サラセミアなどのヘモグロビン蛋白の異常による疾患がある。赤血球以外の因子により溶血を起こすものとして、自己免疫性溶血性貧血のような赤血球を破壊する抗体が血中に出現する病態、赤血球が機械的な因子により破壊され、溶血を起こす溶血性尿毒症症候群や播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation；DIC）などがある。

表1 小児の貧血の原因による分類

1. 赤血球の産生障害

a. 栄養素の欠乏・利用障害

鉄欠乏性貧血, 銅欠乏性貧血, 亜鉛欠乏性貧血, 巨赤芽球性貧血 (ビタミンB₁₂欠乏症, 葉酸欠乏症), ビタミンB₆欠乏 (反応) 性貧血

b. 骨髄造血障害

再生不良性貧血: 先天性 (Fanconi貧血)

後天性 (特発性, 肝炎後, 薬剤性など)

赤芽球癆/赤芽球低形成症: 先天性 (Diamond-Blackfan症候群)

後天性 (パルボウイルスB19感染など)

他の疾患などに伴う骨髄造血抑制: 白血病, 悪性腫瘍の骨髄転移, 薬剤・化学物質などによる骨髄造血抑制

他の疾患に伴う貧血: 感染症, 慢性腎不全, 甲状腺機能低下症

2. 赤血球破壊の亢進

a. 溶血性貧血 (赤血球自体の異常)

赤血球膜の異常: 遺伝性球状赤血球症, 遺伝性楕円赤血球症

発作性夜間血色素尿症

赤血球内酵素異常: G-6-PD欠乏症, PK欠乏症

ヘモグロビン異常症: 不安定ヘモグロビン症, 鎌状赤血球症, 異常ヘモグロビン症, サラセミア

b. 溶血性貧血 (赤血球以外の因子)

免疫性: 温式自己免疫性溶血性貧血, 冷式自己免疫性溶血性貧血 (寒冷凝集素症, 発作性寒冷血色素症), 新生児溶血性貧血, 薬剤による溶血性貧血

非免疫性: 微細血管障害性溶血性貧血 (播種性血管内凝固症候群, 溶血性尿毒症症候群など), 感染症, 化学因子

3. 出血性貧血

以上のほかに, 出血による貧血がある。

● 症 状

貧血には, 原因のいかんにかかわらずみられる貧血の一般的な症状と, それぞれの原因による特有な症状の2つがある。前者はヘモグロビンの減少による酸素運搬能の低下とそれによる組織への酸素供給の低下, およびこれらを代償するために生じる症状である。酸素運搬能の低下と組織への酸素供給の低下による自覚症状として易疲労感, 倦怠感, 立ちくらみ, 頭痛, 耳鳴り, めまい, 動悸, 筋肉痛, こむら返りなどがあり, 組織の低酸素を代償する自覚症状としては, 頻脈, 多呼吸, 動悸, 息切れなどがある。また他覚症状としては顔面蒼白, 心雑音やコマ音の聴取などがある。さらに上記の症状の出現は, 貧血の罹病期間にも左右される。例えば, 外傷や消化性潰瘍による大量出血に伴う急激な貧血では, 貧血の程度がさほど重症ではなくても著明な貧血の症状を呈するが, 鉄欠乏性貧血などは緩徐に進行するために, ヘモグロビンの値がかなり低値であっても自覚症状に乏しいことがある。

次にそれぞれの貧血で特徴的な症状を説明する。代表的なものは鉄欠乏性貧血における異食症や匙状爪、舌炎・嚥下障害である。異食症は思春期以降の鉄欠乏性貧血患者の60%以上にみられ、なかでももっとも多いのは氷を好んで食べるパゴファジア (pagophagia) である。巨赤芽球性貧血では Hunter 舌炎、萎縮性胃炎による食欲不振、四肢のしびれ、知覚障害、振動覚や位置覚の異常などの神経症状が特徴的である。また溶血性貧血における黄疸、発作性夜間血色素尿症にみられる早朝起床時のヘモグロビン尿などもそれぞれの貧血に特有の症状である。なお、匙状爪や舌炎などは成人にみられるが思春期や乳児の鉄欠乏性貧血ではみることが少なく、個体のさまざまな条件が症状の発現に関係していると考えられる。

● 検査

貧血はヘモグロビン値の低下によって診断されるが、その基準は必ずしも一定していない。世界的には WHO が示した貧血と栄養性欠乏症を示唆する指標に記載された基準値を使用することが多い (表 2)。

貧血と診断した場合、赤血球恒数を計算し (ほとんどの場合は、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の測定とともにコンピュータにより計算されている)、その値により、鑑別することが多い。赤血球指数の算出方法を表 3 に示す。赤血球恒数とは、平均赤血球容積 (mean corpuscular volume ; MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (mean corpuscular hemoglobin ; MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration ; MCHC) のことである。

一般的によく使用されるのは、MCV (平均赤血球容積) により分類される方法である。一般的に MCV が 80 fl 以下、MCH が 28 pg 以下または MCHC が 31% 以下を小球性低色素性といい、鉄欠乏性貧血、サラセミア、鉄芽球性貧血などがこれにあたる。MCV の基準は年齢によって異なり、1~2 歳は 77 fl 未満、3~5 歳は 79 fl 未満、6~11 歳は 80 fl 未満を小球性としている。MCV が 80~100 fl、MCH 29~35pg または MCHC 32~36% の貧血は正球性正色素性貧血といい、溶血性貧血、白血病や悪性腫瘍の骨髄転移、出血などが考えられる。再生不良性貧血は正球性正色素性の場合もあるが MCV が高い大球性のこともある。

MCV が 100 fl 以上、MCH 36pg 以上または MCHC 37% 以上と高い貧血を大球性高色素性貧血という。ビタミン B₁₂ 欠乏や葉酸欠乏の巨赤芽球性貧血などはこれである。

赤血球容積により鑑別した後、それぞれに特徴的な貧血の検査を引き続き行う。例えば、小球性低色素性貧血の場合、もっとも多いのは鉄欠乏性貧血であり、血清鉄の低下、総鉄結合能の上昇、血清鉄を総鉄結合能の値で除したトランスフェリン飽和度の低下 (15% 以下)、血清フェリチンの低下 (12ng/ml 以下) が認められる。また鉄欠乏性貧血では赤血球亜鉛プロトポルフィリン (zinc protoporphyrin ; ZPP) の上昇、赤血球遊離プロトポルフィリン (free erythrocyte protoporphyrin ; FEP) の上昇なども認められる。ZPP はヘマトフルオロメーターを使用すると血液検体が微量で簡単に測定ができるが、ヘマトフルオロメーターという測定機器のある施設が限られており、一般的ではない。サラセミアでは、鉄欠乏性貧血に比べ、MCV が小さい場合が多く、MCV/RBC (1×10^6) の値が 13 以下になることが多い¹⁾。サラセミアは、以前は日本には非常に少ないといわれていたが、βサラセミアのヘテロ型は、1000 人に 1 人存在するとされ²⁾、ときどき遭遇する疾患である。しかし、わが国の症例ではほとん