

Takeyama M, Nogami K, Okuda M, <u>Shima M</u>	Von Willebrand factor protects the Ca <sup>2+</sup> -dependent structure of the factor VIII light chain	British Journal of Haematology	146 (1)	531-537	2009
Takeyama M, Nogami K, Okuda M, <u>Shima M</u>	Identification of a protein S-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain	Thrombosis and Haemostasis	102 (4)	645-655	2009
Nogami K, Nishiya K, Saenko EL, Takeyama M, Ogiwara K, <u>Yoshioka A, Shima M</u>	Identification of plasmin-interactive sites in the light chain of factor VIII responsible for proteolytic cleavage at Lys36	Journal of Biological Chemistry	84 (11)	6934-6945	2009
Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, <u>Shima M</u>	A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A	International Journal of Hematology	90 (5)	576-582	2009

## アンチトロンビン(AT), プロテインC(PC), プロテインS(PS)

### アンチトロンビン(AT)

抗原量 23～34 mg/dl(ELISA法)

活性値 70～130%(凝固時間法)

### プロテインC(PC)

抗原量 2.4～4.0 μg/ml(ELISA法)

活性値 67～130%(合成基質法または凝固時間法)

### プロテインS(PS)

抗原量 総PS値 15～32 μg/ml(ELISA法)

遊離型PS値 6～13 μg/ml(ELISA法)

複合体型PS値 9～19 μg/ml(ELISA法)

活性値 68～160%(凝固時間法)

## 臨床的意義

- 生体では血液はよどみなく血管内を流れているが、血液が直接接触する血管内皮上には、この血液の流動性を保つためのシステムが備わっている。すなわち血液凝固制御機構である。
- 1つはアンチトロンビン(AT)制御系であり、血液凝固反応で生成された活性型第X因子(Xa)やトロンビンなどは、主として血管内皮細胞上のヘパラン硫酸に結合したセリンプロテアーゼインヒビターのアンチトロンビン(AT)によって制御・不活性化される(図)。
- 血管内皮上の血液凝固制御系にはほかにプロテインC(PC)制御系とよばれるものが存在する。血管内皮上のトロンボモジュリンと結合したトロンビンは、血管内皮上のPC受容体に結合したPCを活性型(APC)に変える。APCはプロテインS(PS)存在下に、活性型凝固第V因子(Va)および第VIII因子(VIIIa)を不活性化することで、新たなXa, トロンビン形成を強力に阻害する(図)。

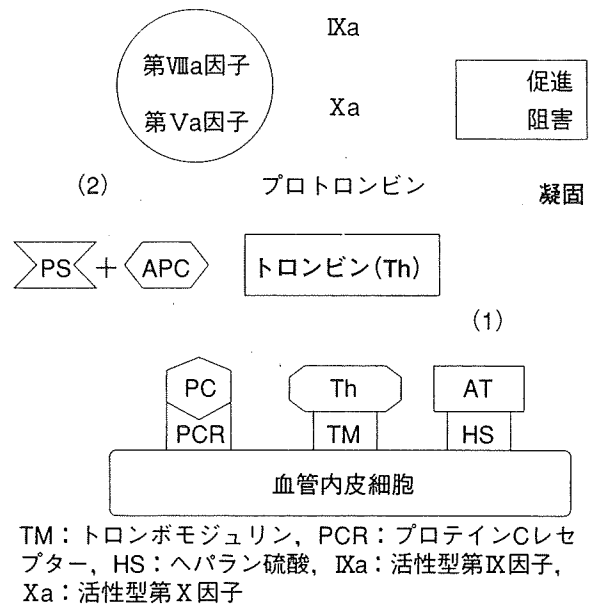


図 血液凝固制御系

## 異常値を来す時

- 前述のようにAT, PCおよびPSは血液凝固制御機構で中心的な役割を果たす血漿因子である。この制御機構が破綻した場合、血管内で血液が凝固する危険性(血栓症)をはらむことになる。
- したがって、これら因子の先天性欠乏症(または低下症)は常染色体優性の血栓性素因(thrombophilia)である。一般的に活性が約50%の各欠乏症のヘテロ接合体は、比較的若年から反復する深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を反復する。
- 先天性PC欠乏症のホモ接合体は、新生児期に電撃性紫斑病とよばれる壊死性多発性血栓症で発症し、適切な治療がなされないと致死的である。
- 一方、後天的にこれら因子の低下する病態は、血栓症の存在もしくは血栓準備段階を強く示唆する。
- ATの後天的低下で代表的なものはDICであるが、疾患病態の把握にはトロンビン-AT複合体(TAT)をはじめとした追加検査データが必要である。
- PCとPSはビタミンK依存性に肝臓で産生

されるため、非可逆的な肝障害、ビタミンK欠乏やワルファリン投与患者では低下する。

各因子の低下を認めた場合、先天的なものか後天的なものかの判断はきわめて重要であり、各因子の低下が選択的なものかを見極める必要がある。まぎらわしい場合は、疾患病態と合わせて複数回の検査データで総合的に診断する。

AT, PC, PSの各因子は、それぞれに先天性異常症が報告されている。したがって、抗原量測定とともに、活性値の評価が重要である。

PSは血中ではその60%が補体蛋白C4b-binding protein(C4bp)と結合しており、C4bpと結合していない遊離型PSのみが抗血栓能を発揮する。実際、遊離型のみが著減するタイプの先天性欠乏症もあり、総抗原量とともに遊離型PS抗原量測定が重要である(基準値参照)。

### 検体取り扱いの注意

- 所定の採血管での採血(クエン酸Na加採血)を徹底する。ヘパリン採血では正確な活性値が得られない。
- 同様の理由で、ヘパリン使用患者の採血およびデータ解釈は慎重に行う。
- 数日以内に輸血や血液製剤を使用した場

合、測定値に影響を与えることがあるので注意を要する。

PCとPSはビタミンK依存性抗凝固因子であるので、ビタミンK拮抗薬であるワルファリン服用患者では当然、抗原量・活性値は共に低下する。先天性低下症の診断はPC(またはPS)値と、同じくビタミンK依存性凝固因子であるプロトロンビン値とを比較して、選択的低下症であるとの確認が必要である。正確な確定診断には(可能であれば)ワルファリン断薬後最短1週間以降に再検査する。

### フォローアップ

- AT, PCおよびPSの各先天性欠乏症の場合、ワルファリンの内服による抗凝固療法が行われており、血栓症予防の有効性が認められている。ワルファリン内服患者はPT-INR値で2.0~3.0程度を目標にフォローアップする。
- 後天性低下症の場合、低下を来すに至った原疾患の治療が最優先であるのはいうまでもないが、極端な低下に対しては、血漿由来のAT製剤、APC製剤が市販されており適宜補充する。なおPS低下に関してはPS単独因子製剤はない。

(吉岡 章・杉本充彦)

## その他の凝固因子

第II因子(プロトロンビン)	50~150%
第V因子	50~150%
第VII因子	50~150%
第VIII因子	50~150%
von Willebrand因子(VWF)	50~150%
第IX因子	50~150%
第X因子	50~150%
第XI因子	50~150%
第XII因子	50~150%
第XIII因子	50~150%

### 臨床的意義

- プロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)によるスクリーニング検査で異常を認めた場合、各凝固因子を測定することで、出血傾向もしくは血栓傾向の確定診断が可能である。
- 先天性欠乏症の場合、凝固因子活性による重症度分類が可能である。さらに、抗原量を測定することで、量的欠乏症か質的異常症かの病型分類も可能である。
- 先天性欠乏症患者に対して凝固因子製剤または新鮮凍結血漿による補充療法を行った際に、凝固因子活性が期待値どおりに上昇しているかどうかの効果判定が可能である。
- 先天性欠乏症の保因者や胎児診断にも利用される。
- 第XIII因子欠乏症の場合、出血時間や血小板数、PT、APTTによるスクリーニング検査では異常を示さず、第XIII因子の定量によって初めて診断が可能である。
- フィブリノゲンやVWF、第VIII因子の増多症・過剰症は血栓傾向の指標になりうる。

### 異常値を来す時(表)

- 単独の因子が欠乏している場合、通常、当

該因子の先天性欠乏症が疑われる。しかし、臨床症状によっては、第X因子が低下する場合はアミロイドーシスが、第XIII因子が低下する場合はアレルギー性紫斑病も考慮する必要がある。

複数の因子が低下している場合、高度の肝障害やビタミンK欠乏症、DICなどの後天性疾患が考えられる。第VIII因子とVWFが共に低下する場合はvon Willebrand病(VWD)を、第V因子と第VIII因子が共に低下する場合は第V、VIII因子合併欠乏症も鑑別しなければならない。

- ビタミンK依存性凝固因子である第II、VII、IXおよびX因子はいずれも出生直後は低値(低出生体重児では顕著)であるが、経月的に第VII、X、II、IX因子の順に徐々に成人値に近づく。
- 血液型がO型の場合、しばしばVWFおよび第VIII因子が正常の70~80%と低下していることがあり、VWDタイプ1との鑑別を要する。
- PIVKA(protein-induced by vitamin K absence or antagonists)-IIが陽性の場合、ビタミンK欠乏性出血症や肝細胞癌が強く疑われる。
- 複数の因子が低下している場合、ヘパリン(VWFと第XIII因子を除く全因子)やワルファリン(第II、VII、IX、X因子)の使用のほか、広域抗菌薬(第II、VII、IX、X因子)やL-アスパラギナーゼ(第II、IX、X、XI、XII因子)の長期使用による薬剤性のものも考慮する必要がある。
- 悪性腫瘍や自己免疫疾患、分娩後、高齢などに続発して後天性に抑制物質(インヒビター)が発生することがある。多くは第VIII因子に対するインヒビターで、他に第V因子やVWFなどに対するインヒビターがみられる。
- 複数の因子(主として第VIII、IX、XI、XII因子)の低下があり、出血症状ではなく血栓

表 凝固因子の低下および上昇を来す主要な疾患・病態

疾患・病態	凝固因子											
	II	V	VII	VIII	VWF	IX	X	XI	XII	XIII	PIVKA II	
<b>先天性凝固障害症</b>												
プロトロンビン欠乏(異常)症	↓											
第V因子欠乏(異常)症		↓										
第VII因子欠乏(異常)症			↓									
血友病 A				↓								
血友病 A 保因者				↓								
von Willebrand 病(VWD)				↓	↓							
血友病 B						↓						
血友病 B 保因者						↓						
第X因子欠乏(異常)症							↓					
第XI因子欠乏(異常)症								↓				
第XII因子欠乏(異常)症									↓			
第XIII因子欠乏(異常)症										↓		
第V, VIII因子合併欠乏症		↓		↓								
<b>ビタミンK依存性凝固因子低下症</b>												
低出生体重児・新生児	↓		↓			↓	↓					
新生児一次性出血症	↓		↓			↓	↓					↑
乳児特発性ビタミンK欠乏症	↓		↓			↓	↓					↑
胆道閉鎖症・胆汁瘻	↓		↓			↓	↓					↑
肝細胞障害(肝炎・肝硬変の一部)	↓	↓	↓									↑
肝細胞癌												↑
ワルファリンの投与	↓		↓			↓	↓					↑
コレステラミン・広域抗菌薬の長期投与	↓		↓			↓	↓					↑
重度栄養失調・慢性下痢	↓		↓			↓	↓					↑
<b>凝固因子の消費</b>												
DICの準備状態		↑		↑	↑							
DIC	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓		
アミロイドーシス							↓					
アレルギー性紫斑病										↓		
<b>インヒビターの発生</b>												
・先天性欠乏症に対する補充療法の結果続発するもの												
血友病 A インヒビター				↓								
血友病 B インヒビター							↓					
VWF インヒビター(VWD タイプ3患者)				↓	↓							

(つづく)

(つづき)

疾患・病態	凝固因子										
	II	V	VII	VIII	VWF	IX	X	XI	XII	XIII	PIVKA II
・後天性の病態(癌・膠原病・妊娠など)に続発するもの											
後天性血友病 A				↓							
後天性第V因子低下症		↓									
後天性 von Willebrand 症候群				↓	↓						
抗リン脂質抗体症候群	↓			↓		↓		↓	↓		
その他											
L-アスパラギナーゼの連日投与	↓					↓	↓	↓	↓		
ヘパリンの投与	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓		
HUS・TTP					↑						
DDAVP の投与				↑	↑						
経口避妊薬の服用										↑	
妊娠	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑	
運動負荷				↑	↑				↑	↑	
肝不全を伴った肝炎				↑	↑						
一部の腎疾患				↑	↑						

↓：低下， ↓：軽度低下， ↑：上昇， ↑：軽度上昇， PIVKA：protein-induced by vitamin K absence or antagonists, WVF：von Willebrand 因子， HUS：溶血性尿毒症症候群， TTP：血栓性血小板減少性紫斑病 (吉岡 章：臨床検査ガイド 2003-2004. 文光堂， 2003；682-689, 表1・4)

症状がある場合は、抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントによる抗リン脂質抗体症候群が疑われる。

※先天性第XII因子欠乏症では通常、出血症状は伴わず、検査で偶然発見されることが多い。なかには血栓傾向を呈する例も報告されている。

運動負荷では第VIII， XI， XII因子とVWFが増加し、妊娠では第XI因子を除く全因子(特に第VIII因子とVWF)が増加することが知られている。

酢酸デスマプレシン(DDAVP)の使用で第VIII因子とVWFが増加し、経口避妊薬の服用で第XII因子が増加する。

### 検体取り扱いの注意

運動や過度の興奮で第VIII因子やVWFが上昇するので、安静時に採血する。

数日以内の輸血や血液製剤の投与は測定値

に影響を及ぼす可能性がある。

抗凝固剤として3.8(もしくは3.2)%(w/v)クエン酸Na1容を全血9容の割合で用いる。EDTAやヘパリンは使用しない。また、ヘパリンで維持している中心静脈ルートからの採血の場合、ヘパリンの影響を十分に除く必要がある。

採血に時間がかかったり、組織因子が混入した場合など、採血手技によって測定値が大きく影響を受ける。

特に、第Vおよび第VIII因子は室温では不安定であるため、血漿分離後は可及的速やかに測定し、保存する場合は-20℃以下、できれば-80℃以下で凍結保存する。

### フォローアップ

検査結果が臨床症状と合致しない場合は、症例の経過を観察しながら再検査を行う。

(吉岡 章・田中一郎)

# 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 ( $\alpha$ ) と抗 B ( $\beta$ ) 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。

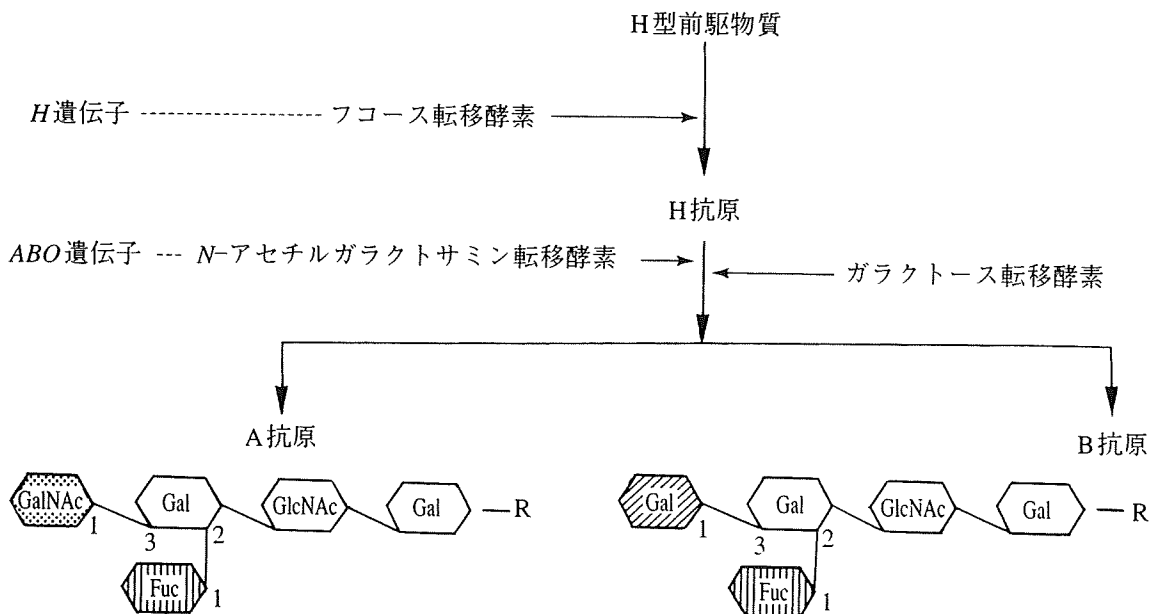
これら 3 複対立遺伝子は Mendel の法則に従って遺伝するが，A と B 遺伝子は O 遺伝子に対して優性で，A と B 遺伝子間には優劣はない。

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 ② 先天性 ③ 後天性 ④ 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
赤血球破壊の亢進(溶血性貧血)	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 <sub>12</sub> 欠乏 ③ その他：蛋白、ビタミンB <sub>6</sub> 、ビタミンC、銅などの欠乏
	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
赤血球の喪失	赤血球外の原因によるもの	① 免疫機序によるもの ② 赤血球破碎症候群 ③ その他
	急性および慢性的出血によるもの	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 ③ 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) ④ Estren-Dameshek 貧血 (奇形を伴わない, 家族性) ⑤ Shwachman 症候群 (膵外分泌機能不全を伴う骨髄機能異常症) ② 後天性 ③ 特発性再生不良性貧血 ④ 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。正球性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

<b>重症</b>	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 $< 500/\mu l$ 血小板数 $< 20,000/\mu l$ 網赤血球数 $< 20,000/\mu l$
<b>中等症</b>	少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球数 $< 1,000/\mu l$ 血小板数 $< 50,000/\mu l$ 網赤血球数 $< 60,000/\mu l$ (ただし、上記の重症に該当するものを除く)
<b>軽症</b>	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 ferrokinetics 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

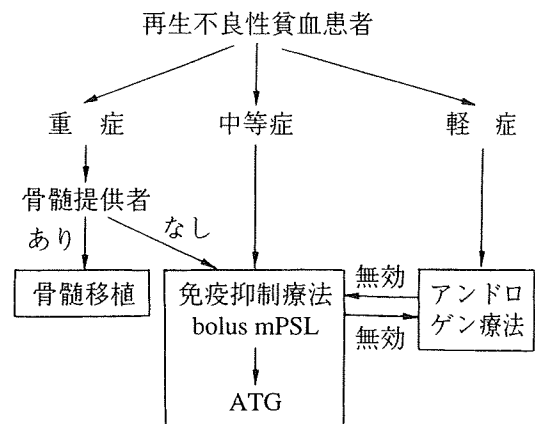
貧血に対してはHb 7 g/dl以上の維持を目標に赤血球輸血(白血球除去ヒト赤血球浮遊液やヒト赤血球濃厚液)やエリスロポエチンを投与する。

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 $5,000/\mu l$ 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、 $\gamma$ -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 骨髓異形成症候群のFAB分類

亜分類	末梢血	骨髓*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. 慢性骨髓単球白血病*2 chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	芽球<5% 単球>10 <sup>3</sup> /μl	芽球5~<20% 芽球<5%+前単球増加

\*1:  $\frac{\text{赤芽球}}{\text{全骨髓有核細胞}} \times 100 (\%)$  ≥ 50% のときは赤芽球以外の細胞に対する芽球の割合。  
 < 50% のときは全骨髓有核細胞に対する芽球の割合。  
 全骨髓有核細胞とは、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〔慢性骨髓性白血病の項 (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 骨髓異形成症候群

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, 骨髓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, 高年齢の男性に多く, 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

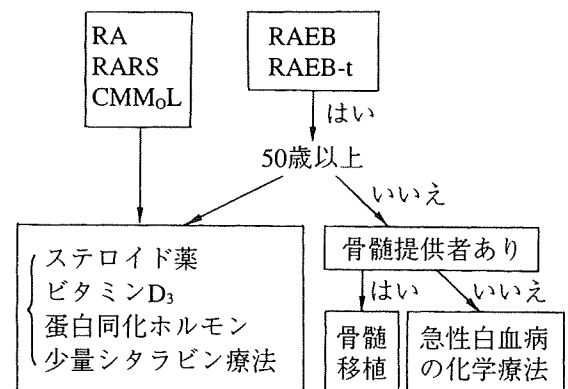
1 系統のみの血球減少は少なく, 汎血球減少, 貧血+血小板減少, 貧血+好中球減少などの組み合わせが多い。血球の形態異常を伴う。

#### b. 骨髓像

正形成ないし過形成で, 表 5 に従って末梢血液像と骨髓像から診断する。

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 骨髓異形成症候群の治療指針



②顆粒球系: 顆粒の減少, ペ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髓外造血が併存する。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っ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<sup>+</sup>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

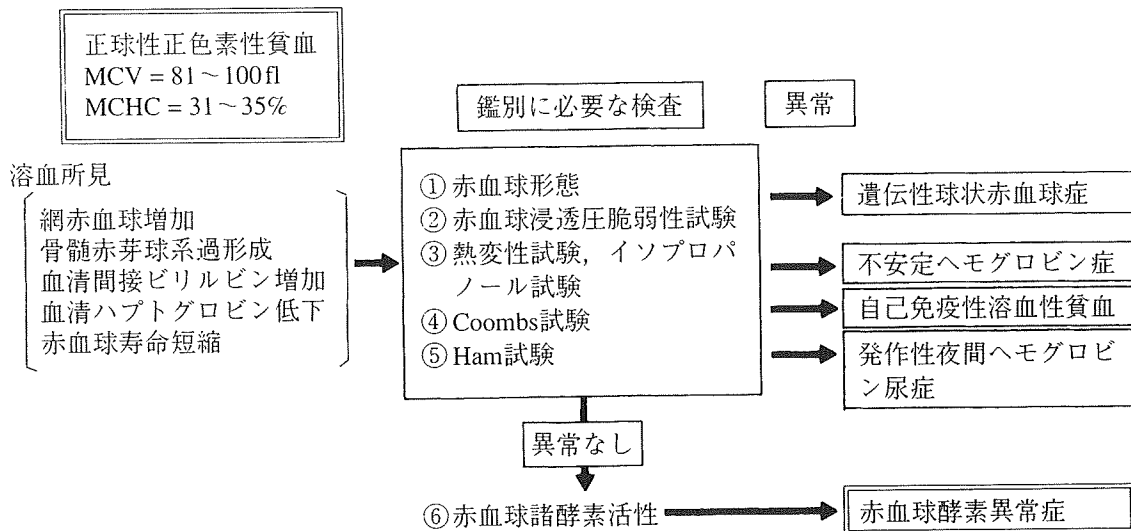
家族歴に加えてHb 10 g/dl 前後の正球性正色素性貧血がある。網赤血球は貧血がなくても増加している(6%以上)。末梢血塗抹標本で高色素性の小球状赤血球 microspherocyte を証明する。赤血球浸透圧抵抗試験も診断上鋭敏である。

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 a) 遺伝性球状赤血球症 (HS) b) 遺伝性楕円赤血球症 c) 遺伝性有口赤血球症 d) 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) a) グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏症 b) ピルビン酸キナーゼ (PK) 欠乏症 c) その他
	③ 異常ヘモグロビン症 (異常血色素症) a) 鎌状赤血球貧血 (ヘモグロビン S 症) b) 不安定ヘモグロビン症 c) 酸素親和性異常 d) ヘモグロビン M 症 e) サラセミア f) その他
赤血球外の原因によるもの (通常, 後天性)	① 免疫機序によるもの a) 自己免疫性溶血性貧血 (温式抗体によるもの, 冷式抗体によるもの) b) 新生児溶血性疾患 (胎児赤芽球症)
	② 赤血球破碎症候群 (HUS, TTP, DIC など)
	③ 脾機能亢進症

図4 溶血性貧血の診断手順



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7-1 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 $\alpha$ 鎖と2本の非 $\alpha$ ( $\beta, \gamma, \delta$ )鎖, すなわち,  $\alpha_2$ (非 $\alpha$ ) $_2$ 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。

臨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  $\beta$  鎖 Glu<sup>6</sup> → 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)

$\alpha$  鎖または  $\beta$  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。 $\alpha$  鎖のものは出生時より、 $\beta$  鎖のものは乳児期より、 $\gamma$  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  $\alpha$  鎖、 $\beta$  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  $\alpha$ -サラセミアと地中海地方に多い  $\beta$ -サラセミア (Cooley 貧血) がある。 $\beta$ -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。

非免疫性のもの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、骨髓赤芽球の過形成、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溶血で、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、骨髄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、内皮細胞が増生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(キノジン、フェナセチン、メルファランなど)、自己抗体型( $\alpha$ -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。

### I 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とがある。一般に、末梢白血球数が4,000/ $\mu$ l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/ $\mu$ l未満の場合をいう。200/ $\mu$ l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 <sub>12</sub> 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)では白血病が續発する。

### 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。骨髓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 骨髓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、 $\gamma$ -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。重症例は骨髓移植の適応である。

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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ l以上を指す。結核など慢性感染症でみられるほか、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。これらには骨髓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 $\gamma$ -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

常染色体優生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

紫斑病とはほぼ同意である。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

自己免疫の機序, 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