

赤血球が減ったら……

副題

～新しいくすりとお金～

2012年7月9日

第3回 「血液学を学ぼう」

芦田隆司

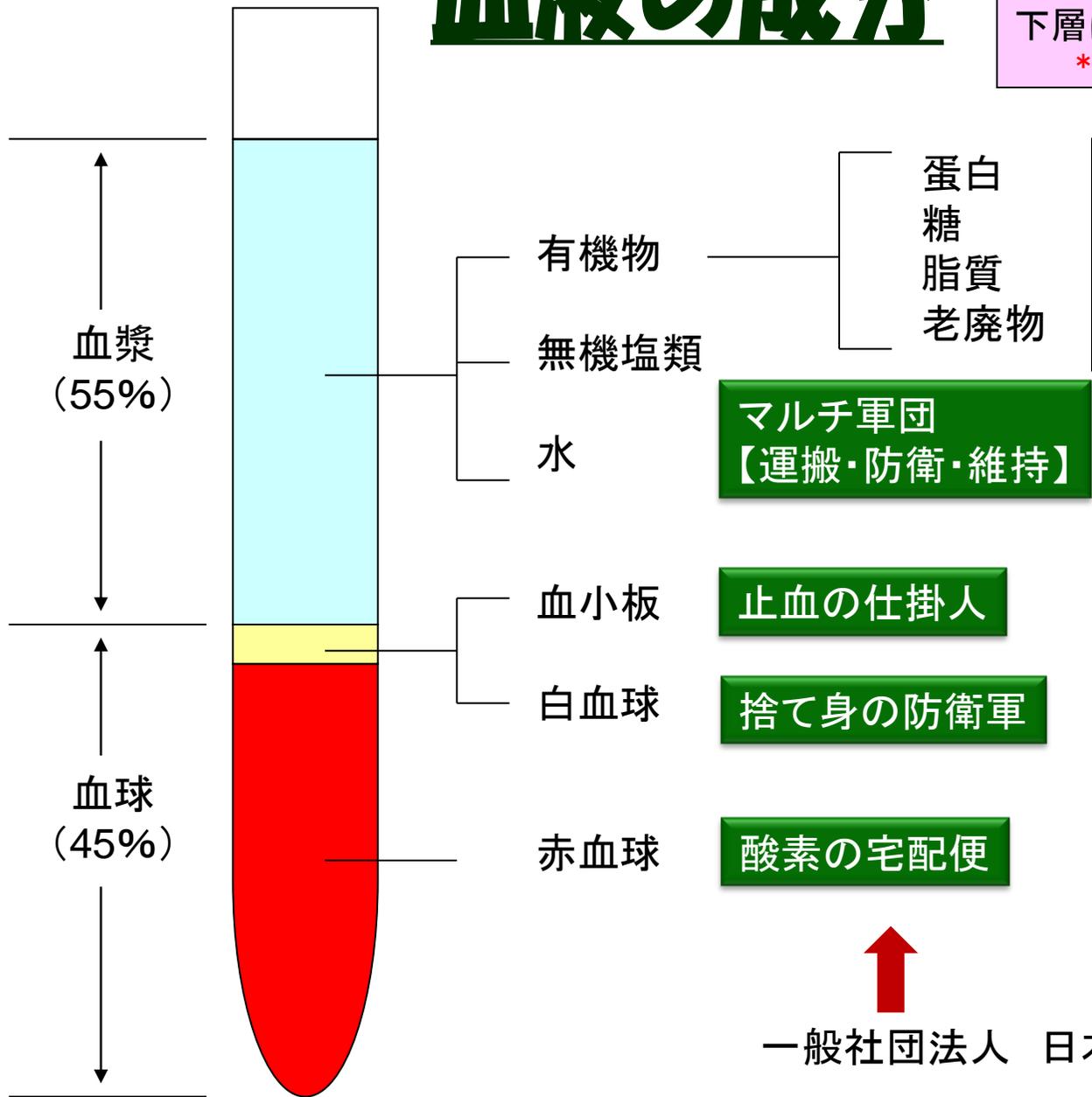
近畿大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

近畿大学医学部 血液・膠原病内科

血液の成分

血液を抗凝固剤*を入れた採血管で静置すると、血液が次第に沈降し、上層に血漿、下層に血球が分離される。

*抗凝固剤: クエン酸ナトリウム、EDTA、ヘパリンなど

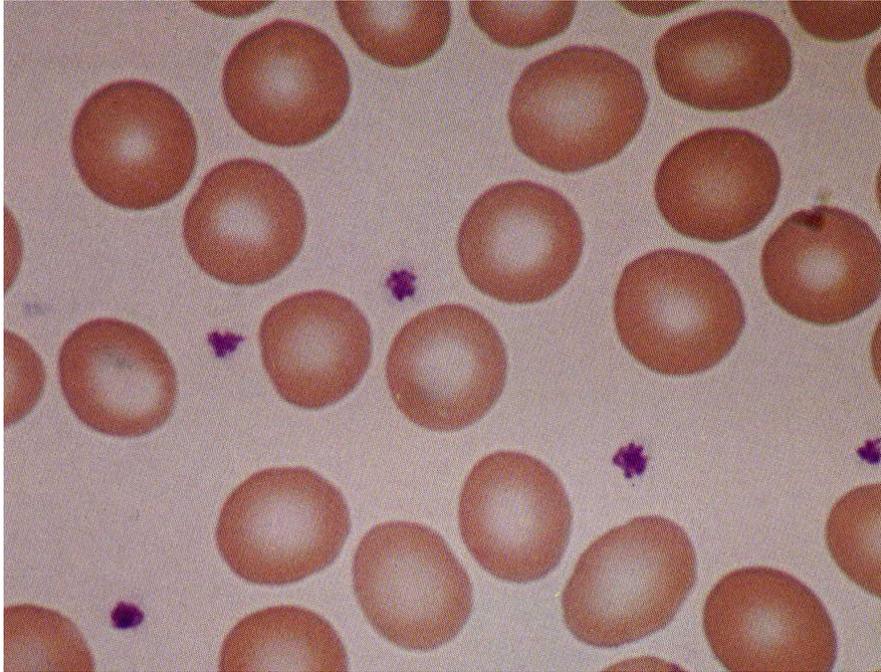


血漿には蛋白質、糖、脂質、老廃物、ビタミン、電解質、水などが含まれる。凝固線溶因子や免疫グロブリンが血液疾患においては重要である。

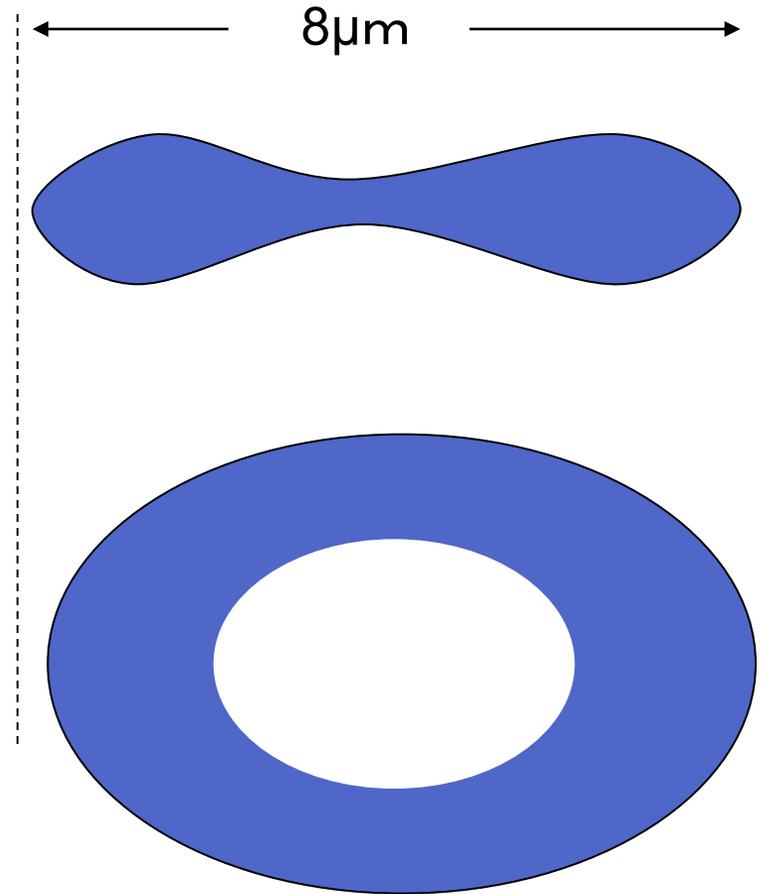
血球層の最上層に淡黄色の白血球と血小板の層ができる。この層をbuffy coatとも呼ぶ。

血球の大部分は赤血球である。血液中の赤血球の占める割合をヘマトクリット hematocrit (Ht) と呼ぶ。

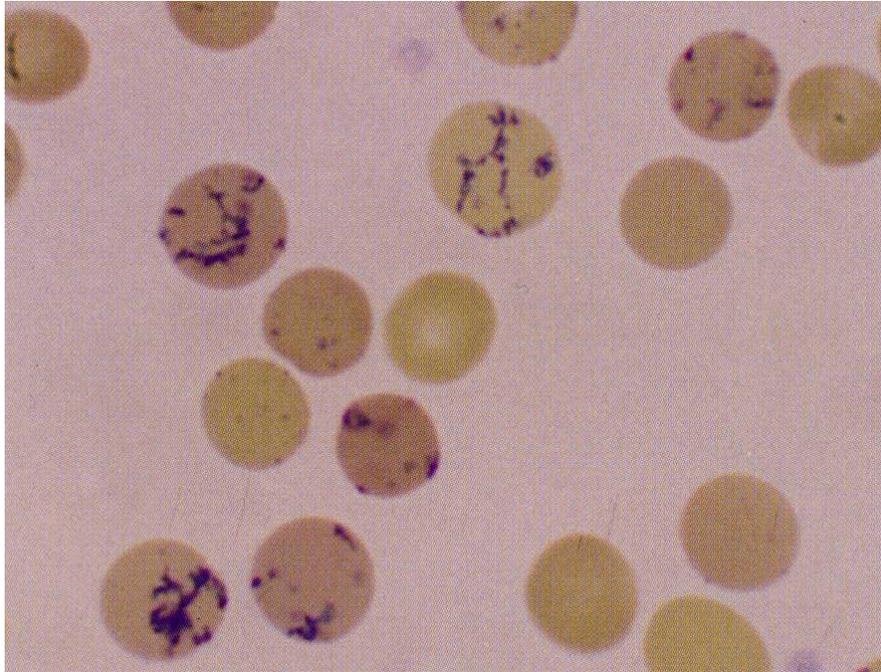
赤血球



赤血球は直径7~8 μm で上から見て円形だが、実際は中くぼみ円盤状なので、中央はヘモグロビン含量が少なく、明るくみえる。
核はない。

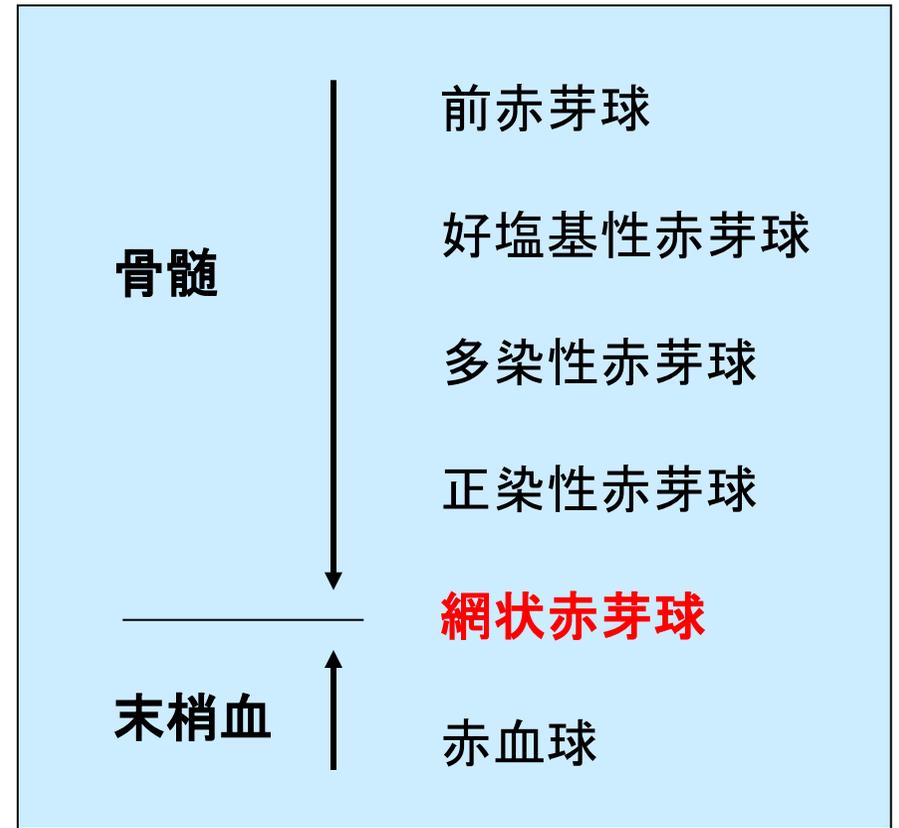


網状赤血球

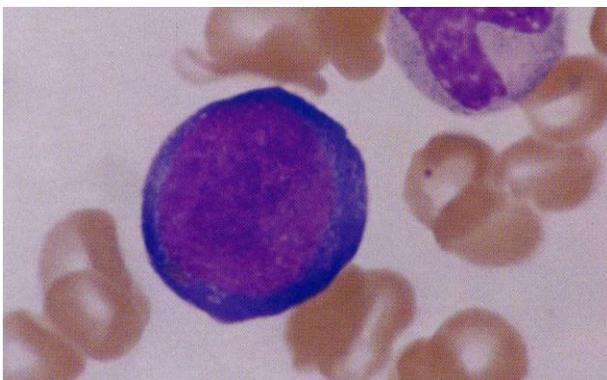


網状赤血球は普通染色ではわからないが、ニューメチレン青で超生体染色をすると、濃青色の顆粒状ないし網状物質*として見えるので同定できる。

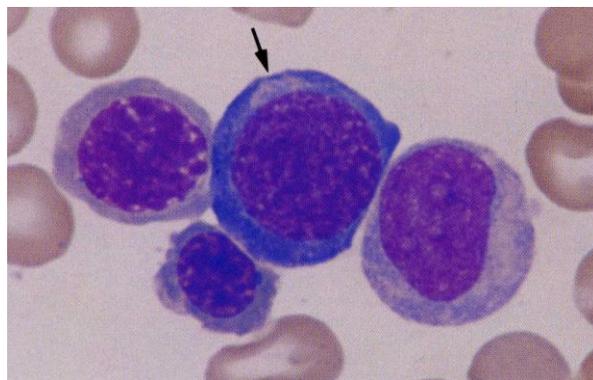
* : RNAを持ち蛋白合成を行うリボソームが処理中に変性したもの



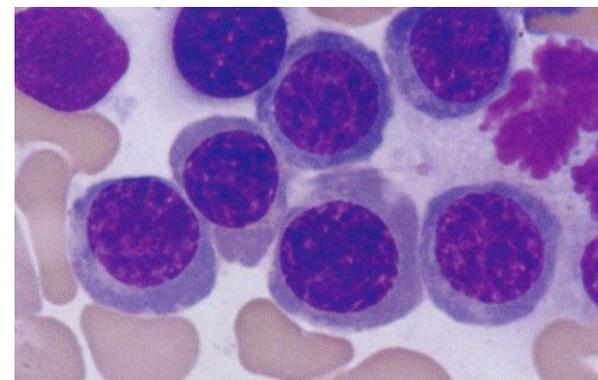
網状赤血球は骨髓で作られ、約2日間過ごした後末梢血中に出てくる。末梢血中では約1日で成熟赤血球になる。正常なら全赤血球の1~2%ある。が、赤血球の破壊が亢進すると(溶血)、それを補うために増加する。



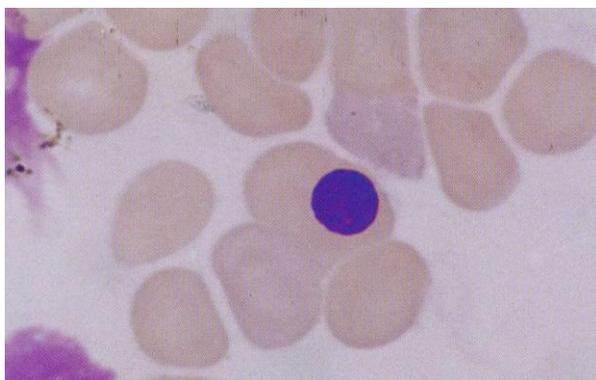
前赤芽球



好塩基性赤芽球



多染性赤芽球



正染性赤芽球



**脱核途中の
正染性赤芽球**

赤血球

赤血球数	(RBC)	数 (/ μ l)
ヘモグロビン	(Hb)	濃度 (g/dl)
ヘマトクリット	(Ht)	比率 (%)

- 循環血液中の赤血球に含まれるヘモグロビンの絶対的不足

 貧血

- 赤血球の増加

 赤血球増加症

赤血球恒数

$$\text{平均赤血球容積 (MCV)} = \frac{\text{Ht} \times 10}{\text{RBC}}$$

$$\text{平均赤血球ヘモグロビン (MCH)} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RBC}}$$

$$\text{平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)} = \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Ht}}$$

赤血球数 = $\text{RBC} \times 10^6$ として

赤血球恒数

RBC 5(00万/ μ l)、Hb 15(g/dl)、Ht 45(%)の場合

$$\begin{aligned} \text{平均赤血球容積(MCV)} \\ \mathbf{80-100} \end{aligned} &= \frac{\text{Ht} \times 10}{\text{RBC}} = \frac{45 \times 10}{5} = 90$$

$$\begin{aligned} \text{平均赤血球ヘモグロビン(MCH)} \\ \mathbf{28-32} \end{aligned} &= \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RBC}} = \frac{15 \times 10}{5} = 30$$

$$\begin{aligned} \text{平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)} \\ \mathbf{32-36} \end{aligned} &= \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Ht}} = \frac{15 \times 100}{45} = 33$$

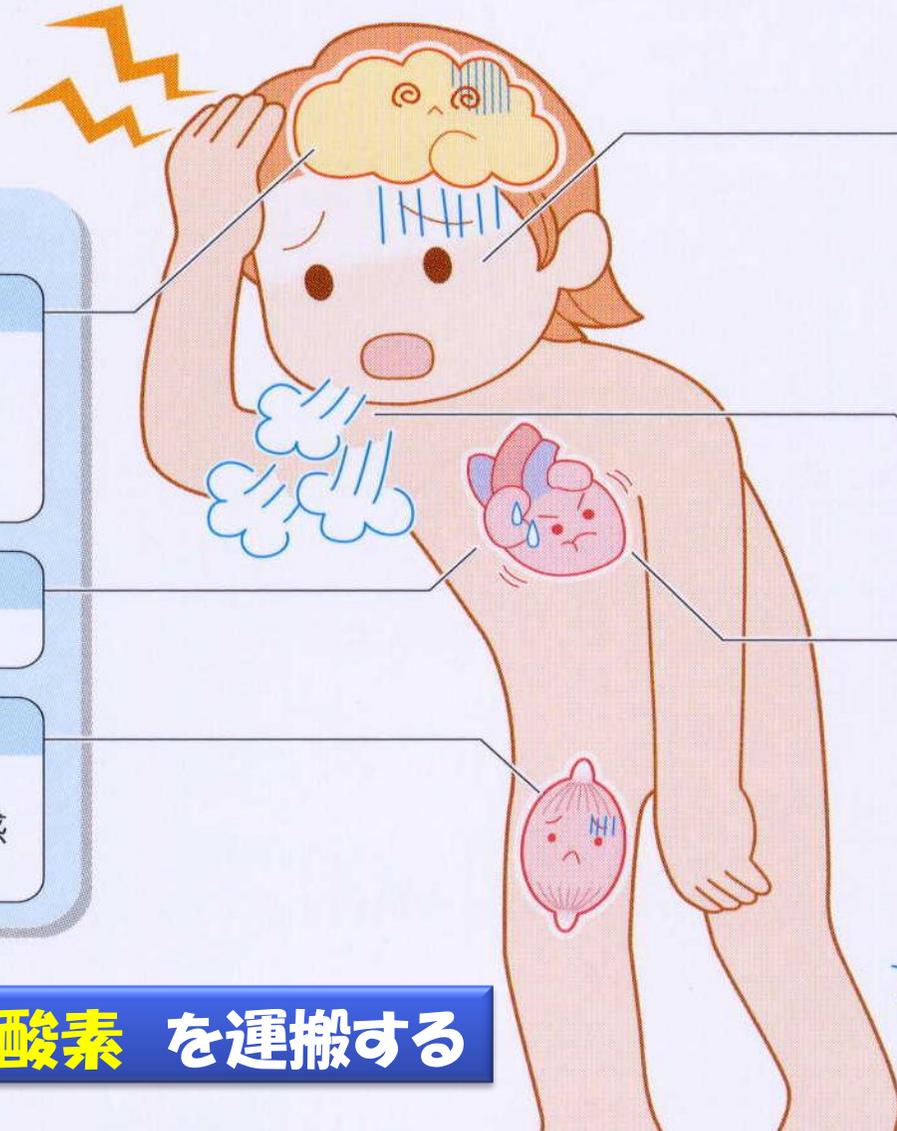
赤血球数 = RBC $\times 10^6$ として

赤血球恒数による貧血の分類

<p>小球性低色素性貧血</p> <p>MCV < 80</p> <p>MCHC < 32</p>	<p>正球性正色素性貧血</p> <p>MCV = 80-100</p> <p>MCHC = 32-36</p>	<p>大球性正色素性貧血</p> <p>MCV > 100</p> <p>MCHC = 32-36</p>
<ul style="list-style-type: none">● 鉄欠乏性貧血● サラセミア● 鉄芽球性貧血● 慢性疾患に伴う貧血	<ul style="list-style-type: none">● 溶血性貧血● 腎性貧血● 赤芽球癆● 急性出血	<ul style="list-style-type: none">● 巨赤芽球性貧血
		<ul style="list-style-type: none">● 再生不良性貧血● 骨髓異形成症候群

貧血に共通する症状

- ①赤血球量の減少により症状
- ②組織の酸素欠乏による症状
- ③酸素欠乏の代償による症状



組織の酸素欠乏

脳

- 頭痛
- めまい
- 失神発作
- 耳鳴り

心筋

- 狭心症

骨格筋

- 易疲労感
- 倦怠感・脱力感
- 間欠跛行

赤血球量の減少

末梢血管収縮

- 顔色不良
- 眼瞼結膜蒼白



酸素欠乏の代償

呼吸数増加

- 息切れ

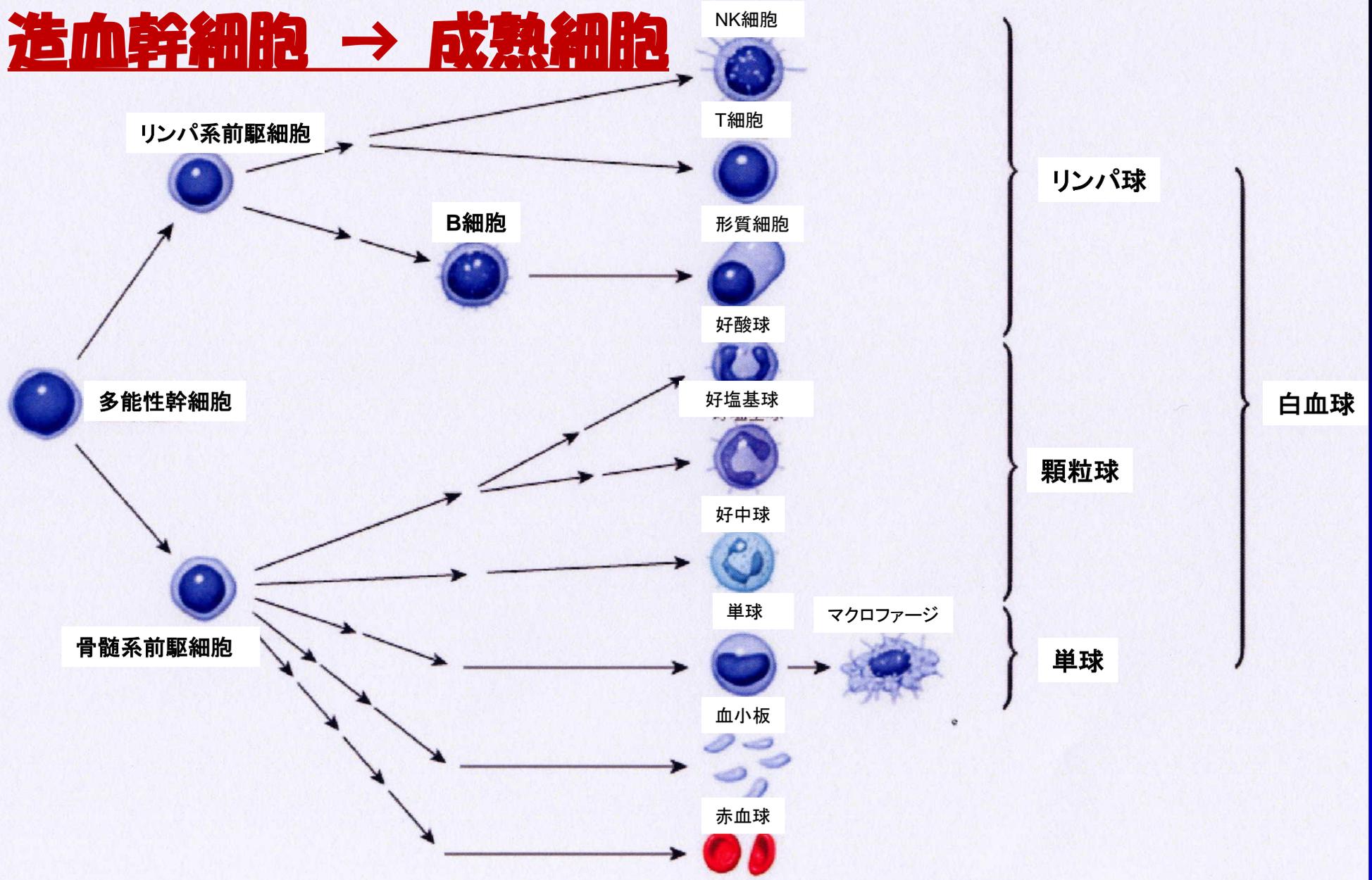
心拍出量・心拍数増加

- 動悸
- 頻脈
- 心拡大
- 頸静脈コマ音
- 収縮期心雑音

赤血球は **酸素** を運搬する

最終的には、**高拍出性心不全**となる。

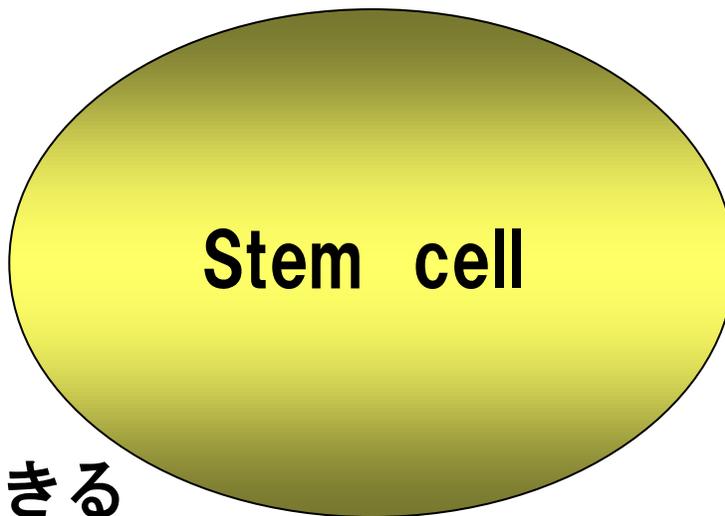
造血幹細胞 → 成熟細胞



造血幹細胞 (stem cell)

① 自己複製(再生) できる

自己複製能



② 様々な細胞に分化できる

多分化能

白血球系

赤血球系

血小板系

貧血の成因による分類

骨 髄

末梢血



造血
幹細胞



赤芽球



赤血球

- 赤血球産生
低下による貧血

- 赤血球の成熟
に必要な材料
の不足による
貧血

- 赤血球破壊
亢進による貧血
= 溶血

- 赤血球の喪失に
よる貧血
= 出血

貧血の成因による分類

骨 髄

末梢血

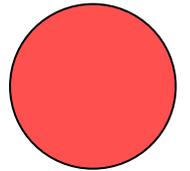
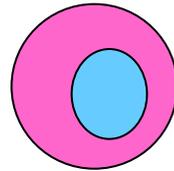
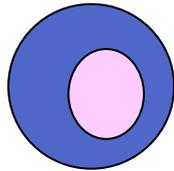
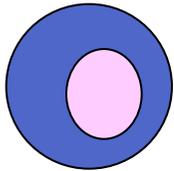


多能性幹細胞

赤血球系幹細胞
BFU-E CFU-E

赤芽球

赤血球



再生不良性貧血

赤芽球癆

鉄欠乏性貧血

溶 血

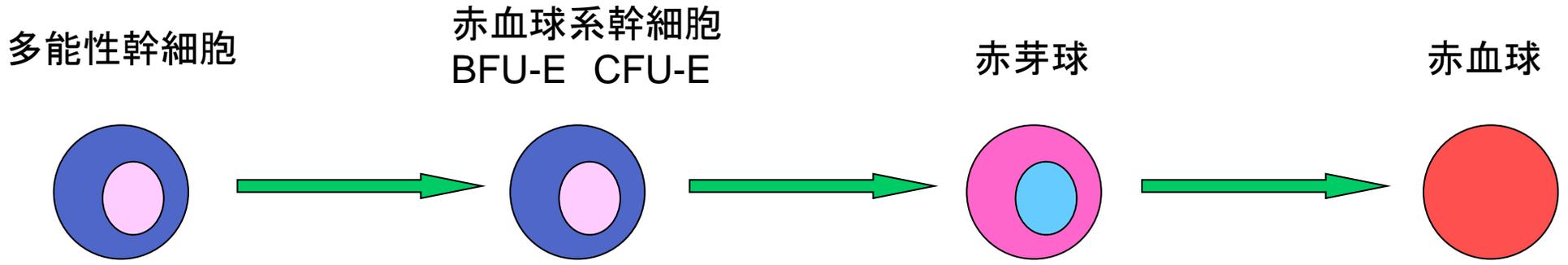
骨髄異形成症候群

腎性貧血

巨赤芽球性貧血

発作性夜間血色素尿症

貧血の成因による分類



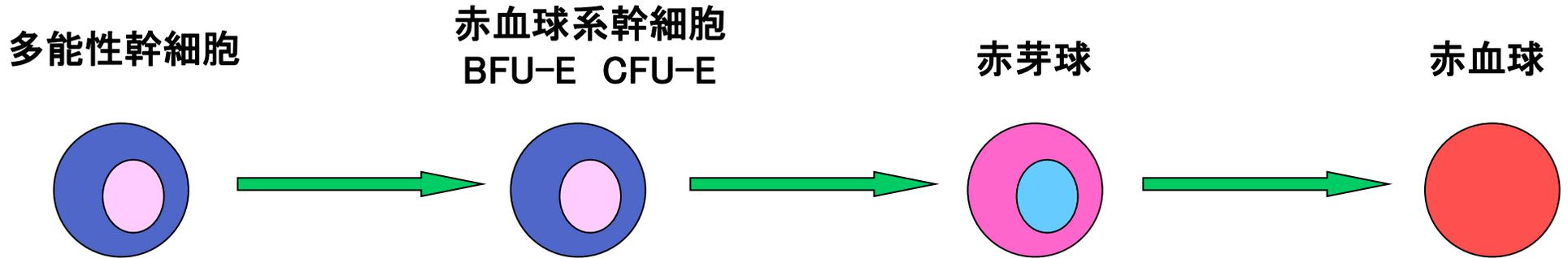
再生不良性貧血

赤芽球癆

造血能低下に基づく
骨髓不全

発作性夜間血色素尿症

貧血の成因による分類



再生不良性貧血

造血幹細胞の減少により、

末梢血は**汎血球減少症**(赤血球減少、白血球減少、血小板減少)を示す。
症状は、

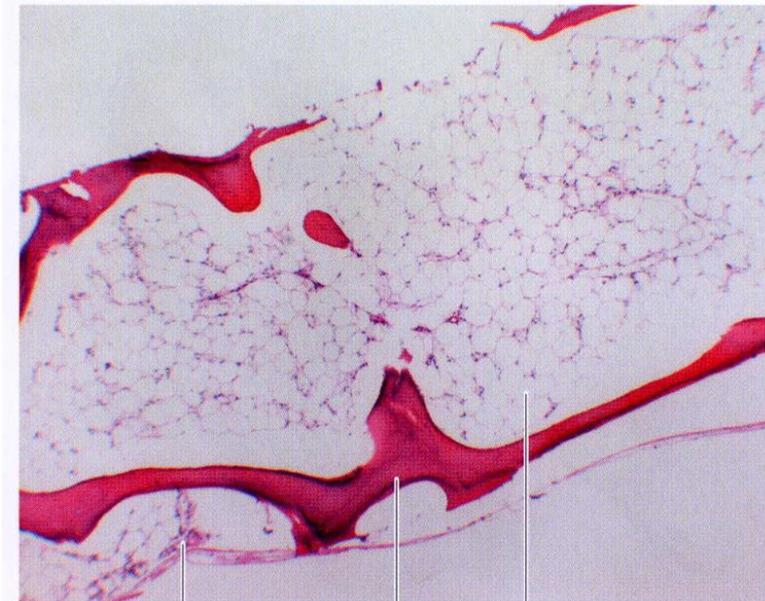
- 赤血球減少 → 動悸、息切れなどの貧血症状
- 白血球減少 → 感染症(発熱など)
- 血小板減少 → 出血症状

再生不良性貧血

- ✓ 骨髄での細胞密度は低下し低形成となり、脂肪に置換される（脂肪髄）。
- ✓ 汎血球減少をきたす疾患の原因は、①骨髄での血球産生低下と、②末梢血での血球の破壊亢進の2つに分類される。

原因	疾患
骨髄での血球産生低下	再生不良性貧血 骨髄異形成症候群 急性白血病 巨赤芽球性貧血 多発性骨髄腫 がんの骨髄転移
末梢血での血球破壊亢進	脾機能亢進症 感染症 膠原病 播種性血管内凝固 発作性夜間血色素尿症

骨髄生検像 (H-E 染色)



わずかに残存した細胞成分 骨梁 脂肪

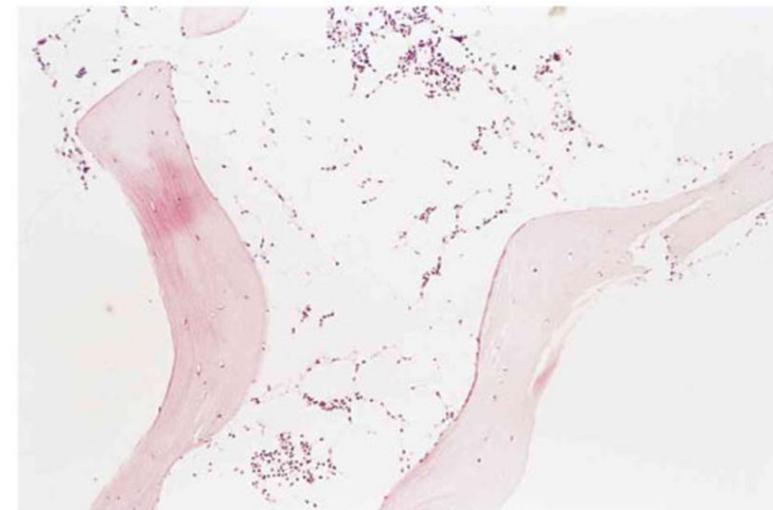


図1 再生不良性貧血例の骨髄生検像
造血細胞が欠落している。

再生不良性貧血

分類

先天性	● Fanconi貧血
後天性	<ul style="list-style-type: none"> ● 特発性(全体の約80%) ● 二次性 <ul style="list-style-type: none"> ・薬剤(抗がん剤、クロラムフェニコール) ・化学物質(ベンゼンなど) ・放射線 ・妊娠 ● 特殊型 <ul style="list-style-type: none"> ・肝炎後再生不良性貧血 * ・再生不良性貧血—PNH症候群 **

* ウイルス性肝炎発症後
1~3か月で発症する

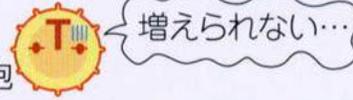
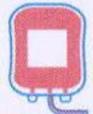
** PNH:
発作性夜間血色素尿症

重症度分類

ステージ 1 (軽症)	ステージ 2 (中等症) 以下の2項目以上を満たす	ステージ 3 (やや重症) 以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする	ステージ 4 (重症) 以下の2項目以上を満たす	ステージ 5 (最重症) 好中球200/ μ l未満に加えて、以下の1項目以上を満たす
右記以外	網赤血球;6万未満 好中球;1,000未満 血小板;5万未満	網赤血球;6万未満 好中球;1,000未満 血小板;5万未満	網赤血球;2万未満 好中球;500未満 血小板;2万未満	網赤血球;2万未満 血小板;2万未満

再生不良性貧血

治療

治療		適応	特徴	副作用
造血回復を目指す治療	造血幹細胞移植	<ul style="list-style-type: none"> 重症例 (stage3~5) で、年齢が若く (40歳以下)、HLAが一致した同胞ドナーがいる場合 	<ul style="list-style-type: none"> HLA 適合同胞ドナーからの移植では、80~90%の長期生存率が得られる。 	<ul style="list-style-type: none"> GVHDなどの移植関連合併症
	免疫抑制療法	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞移植の適応がない重症例 (stage3 ~ 5) 非重症例でも、血球減少が進行、血小板が5万/μL未満の場合に適応となることがある。 	<ul style="list-style-type: none"> 抗胸腺細胞グロブリン (ATG) とシクロスポリン (CsA) を併用、またはCsA単独で用いる 	<ul style="list-style-type: none"> ATG : アナフィラキシー反応、血清病、血小板減少など CsA : 高血圧、腎障害、低Mg血症、歯肉肥厚など
	アンドロゲン療法	<ul style="list-style-type: none"> 軽症例 (stage1~2) 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫抑制療法が無効の重症例に用いられることがある。 	<ul style="list-style-type: none"> 男性化 肝機能障害 浮腫 など
支持療法		<ul style="list-style-type: none"> 全症例が対象 	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球、血小板輸血、G-CSF投与などを必要に応じて行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 輸血の副作用・合併症

第1回

「血液学を学ぼう」でお話しました

「血液学を学ぼう」の別の機会に……

再生不良性貧血

免疫抑制療法



商品名 サイモグロブリン点滴静注用25mg

薬効 他に分類されない生物学的製剤

一般名 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン静注用

剤形 静注用 薬価 **39.419円**

規格 25mg1瓶 メーカー ジェンザイム・ジャパン

体重60kgとして

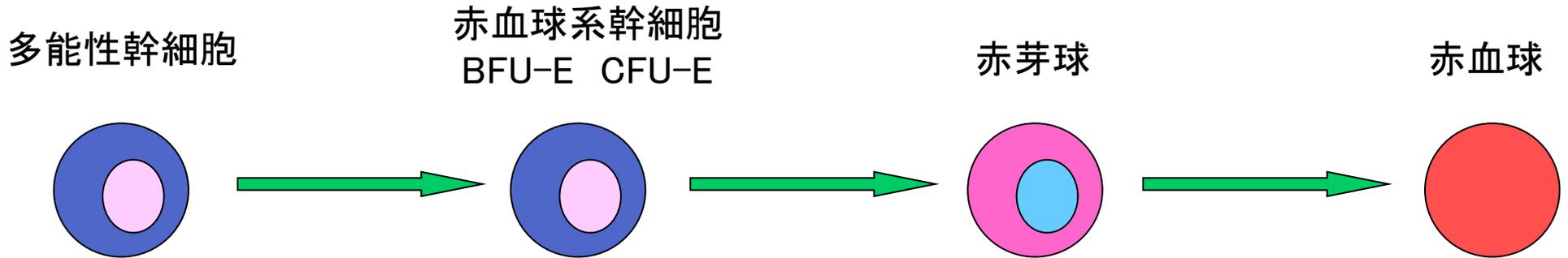
$60\text{kg} \times 3.5\text{mg/kg} \times 5\text{日間} = 1050\text{mg}$

1050mgは39.419円 × 42瓶で

1.655.598円

約70%の例で寛解が得られる

貧血の成因による分類



骨髓異形成症候群 (MDS)

- MDSは**血球の形態異常**を特徴とする、**造血幹細胞**のクローン性増殖による腫瘍性疾患である。
- 骨髓において(異常な)血球産生は盛んに行われているため、再生不良性貧血とは異なり、骨髓は正ないし過形成を示すが、MDSでは**分化機構に異常**があるため、正常な、成熟した血球の産生が障害され、**末梢血の血球数は低下**する(**無効造血**という)。

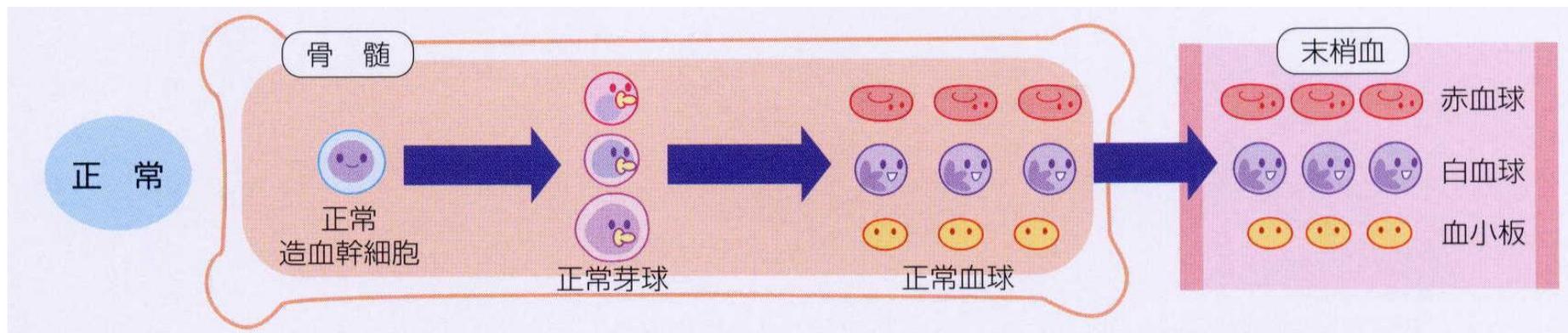
MDS : myelodysplastic syndrome

骨髓異形成症候群 (MDS)

2つの特徴

①無効造血による血球減少

②前白血病状態 ⇒ 約1/3が急性白血病に移行する



骨髄異形成症候群 (MDS)

染色体の基本構造

予後判定のための国際予後判定システム (IPSS)

予後因子	配点				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄中の芽球	<5%	5~10%	—	11~20%	21~30%
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0~1系統	2~3系統			

核型

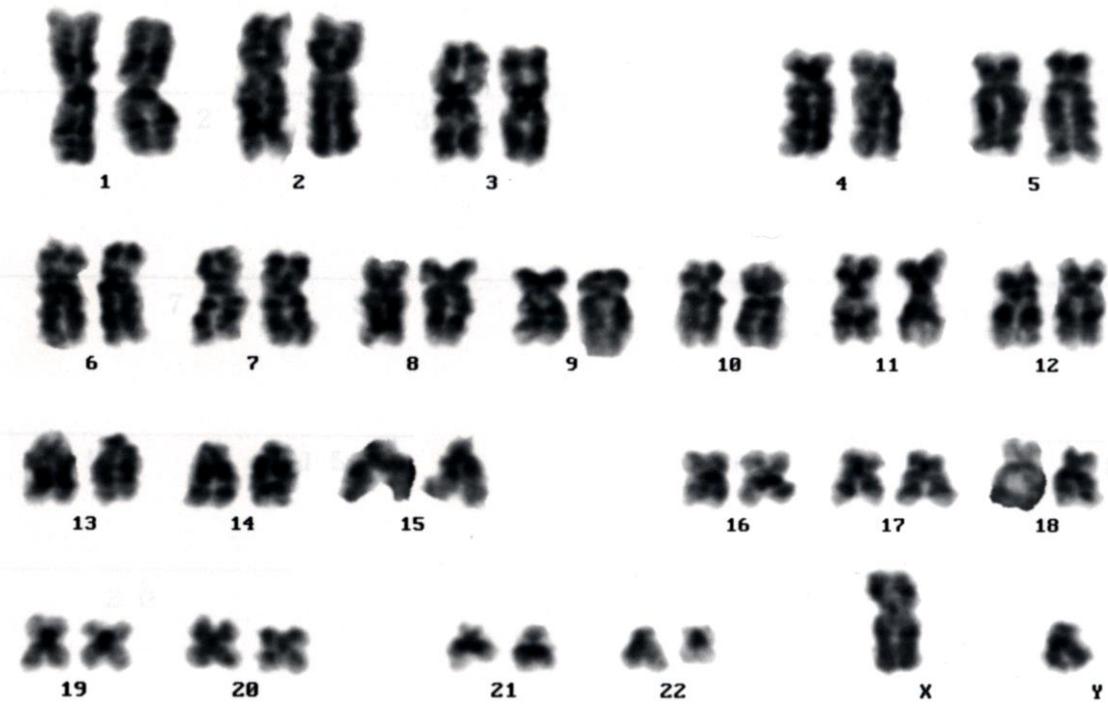
良好: 正常、-Y、del(5q)、del(20q)
 不良: 複雑(3種類以上の異常)、7番の異常
 中間: その他の異常

血球減少

Hb: <10g/dl
 好中球: <1800/ μ l
 血小板: <10万/ μ l

リスク群	スコア	平均生存期間 (年)	25%急性骨髄性白血病 移行(年)
低 (low)	0	5.7	9.4
中間 (int-1)	0.5~1.0	3.5	3.3
中間 (int-2)	1.5~2.0	1.3	1.1
高 (high)	≥ 2.5	0.4	0.2

染色体検査 G-バンド法



男性:46、XY
女性:46、XX

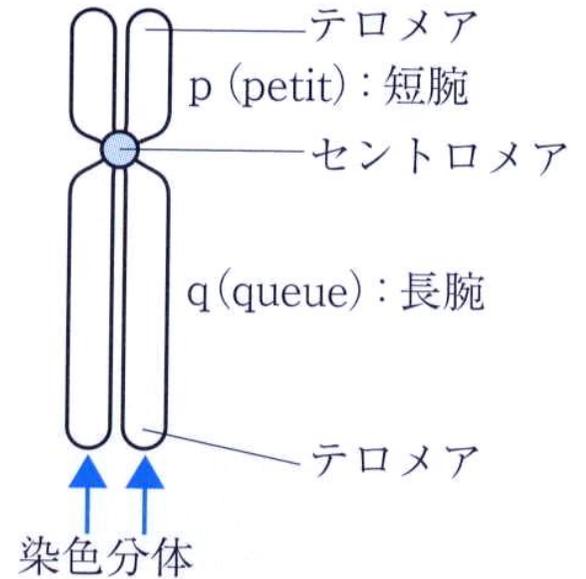
核型

良好: 正常、-Y、del(5q)、del(20q)

不良: 複雑(3種類以上の異常)、7番の異常

中間: その他の異常

染色体の基本構造

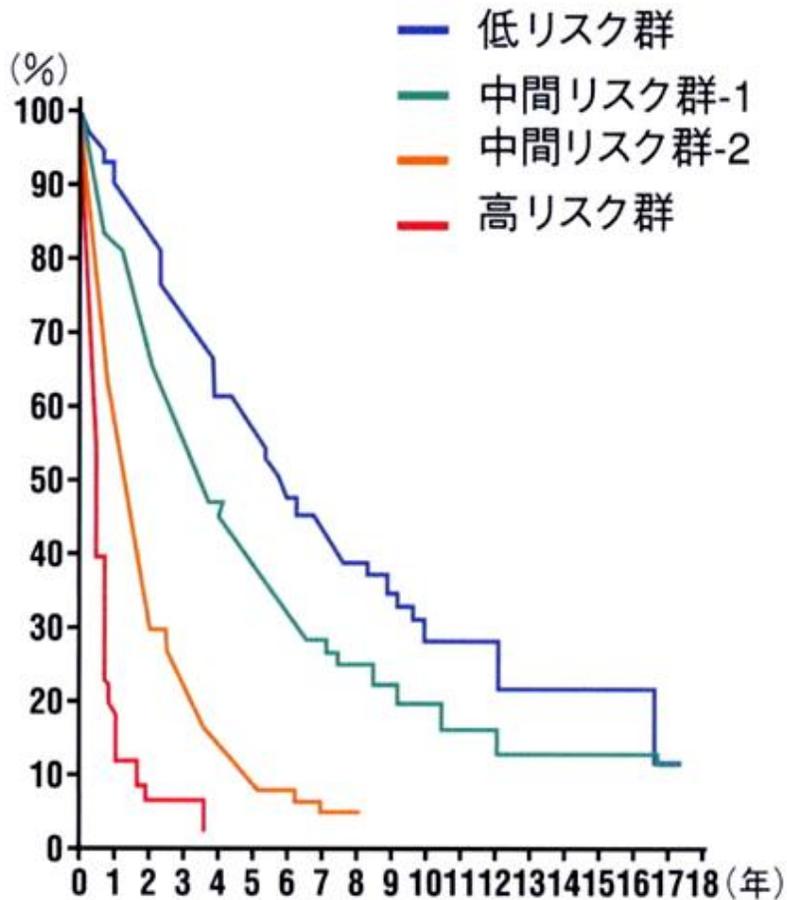


記号	起源	表現する染色体異常	例
del	deletion	欠失	del(5)

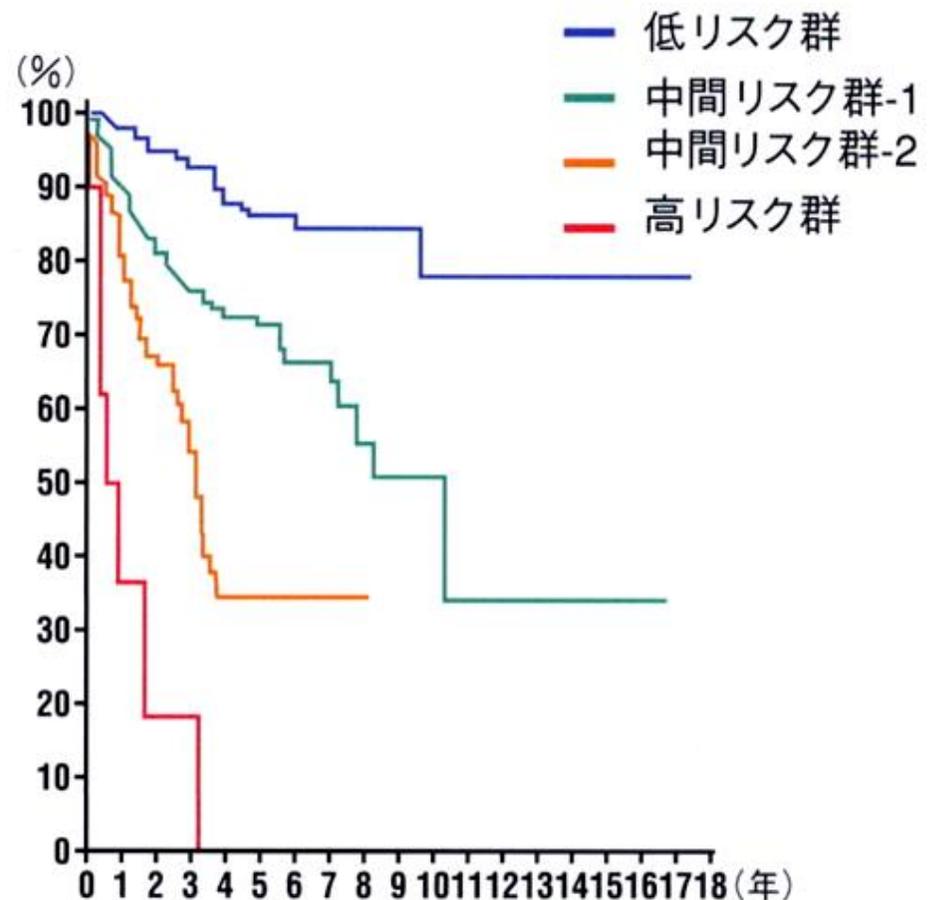
国際予後判定システム (IPSS) による 重症度別の

MDS

生存曲線

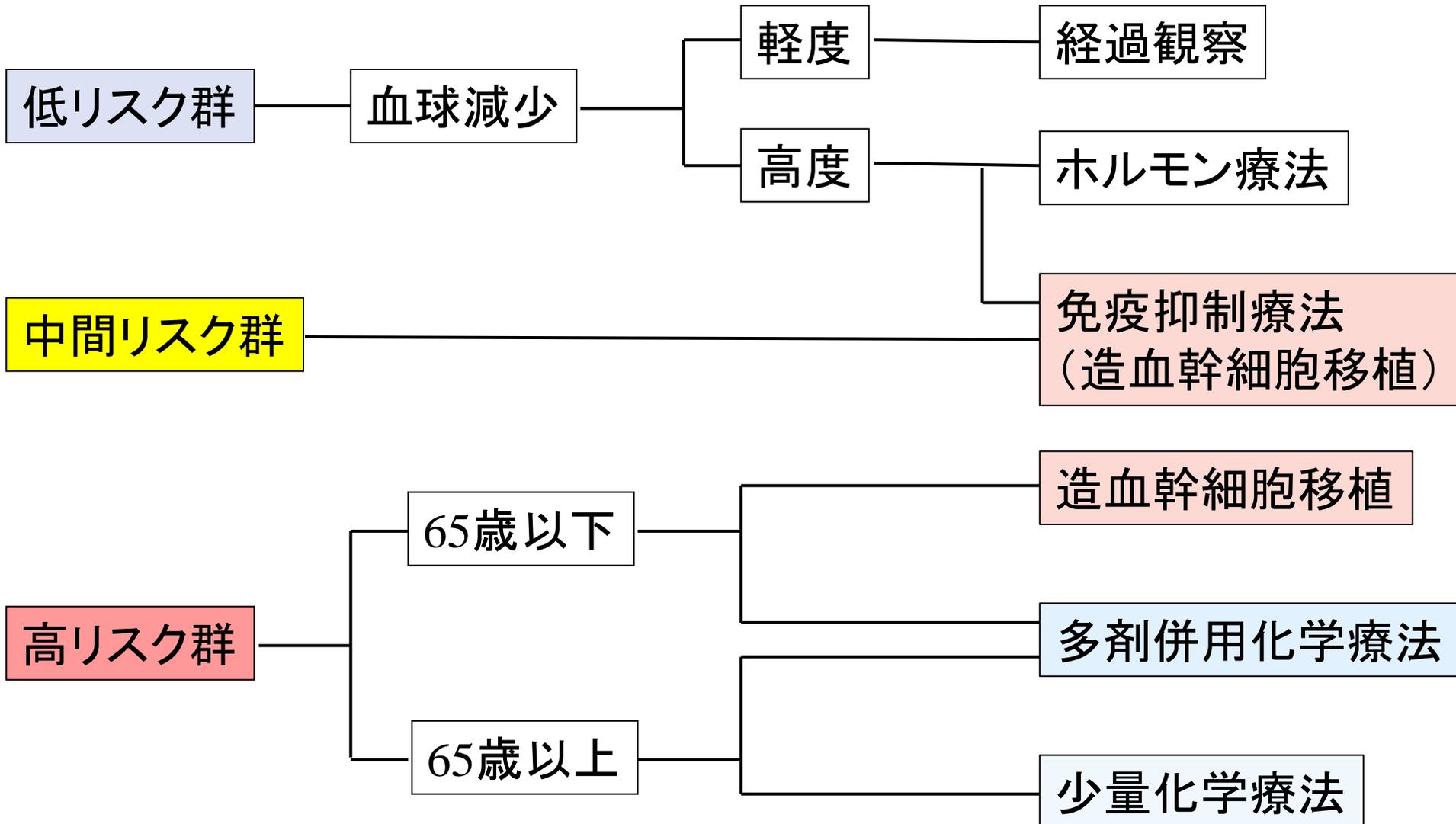


白血病までの移行期間



MDSの治療方針

MDS



期待されているが……

骨髄異形成症候群の新規薬剤

MDS

● アザシチジン（DNAのメチル化阻害剤）

FAB分類のMDS患者全てが対象となる

機序：MDSの原因のひとつとしてがん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化が示唆されており、これを阻害して効果を発揮する

● レナリドミド（サリドマイドの誘導体）

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

機序：血管新生阻害作用

★再発または難治性の多発性骨髄腫にも用いる

骨髓異形成症候群 (MDS)

	1	2	3	4	5	6	7
アザシチジン	●	●	●	●	●	●	●

(ビターザ 75mg/m²(体表面積)を1日1回、皮下投与または10分かけて点滴。

「1週間投与、3週間休薬」を1クールとして投与を繰り返す。

骨髓異形成症候群治療剤

ビターザ注射用100mg

注射用アザシチジン

薬価 1瓶 **49,993円**

日本新薬株式会社

身長170cm、体重60kgとして 対表面積1.7m²

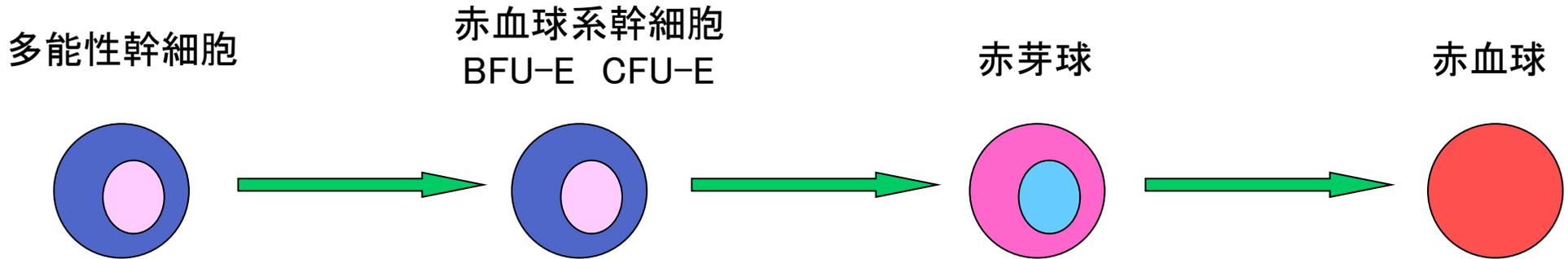
$$1.7\text{m}^2 \times 75\text{mg}/\text{m}^2 = 128\text{mg}$$

128mgは 63,991円 7日間で

447,937円 /コース

高リスクMDS患者を対象とした海外臨床試験では、生存期間中央値が従来の治療群では15.0ヵ月であったのに対し、アザシチジン群では24.5ヵ月と有意な延長が確認され、2年生存率が2倍になった。

貧血の成因による分類



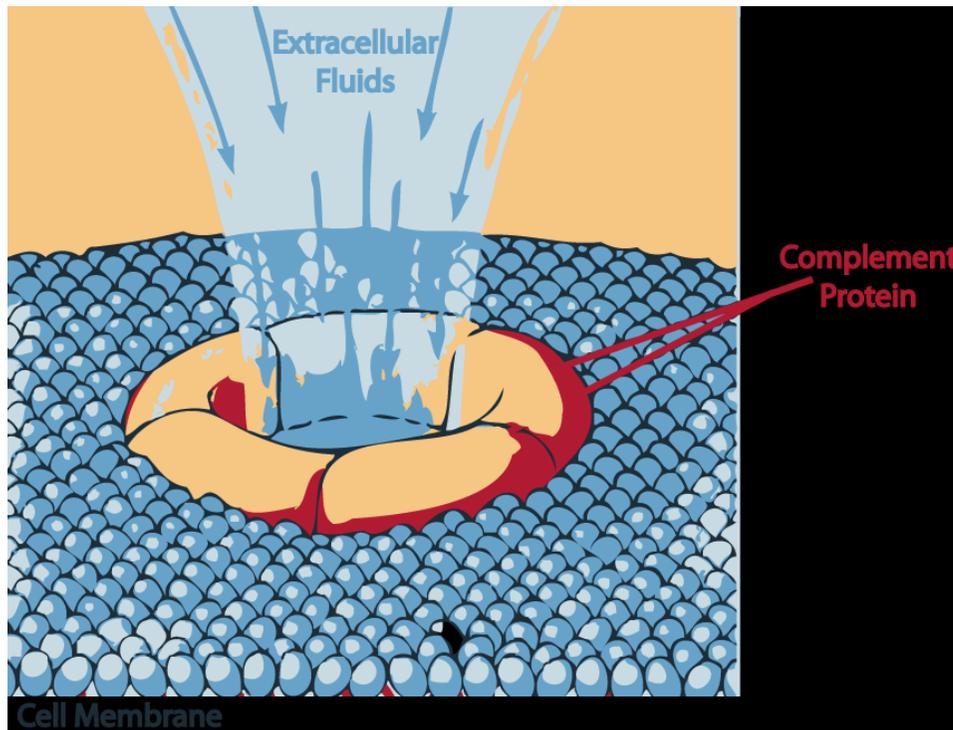
発作性夜間血色素尿症 (PNH)

- 後天的に出現した異常造血幹細胞によるクローン性疾患である。
- 異常クローン由来のPNH血球は補体感受性が亢進しており、血管内溶血をおこす。
- 早朝の褐色尿(ヘモグロビン尿)が特徴的である。
- また、造血障害による汎血球減少を呈しやすい。
- まれに血栓症を合併することがある。

PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

補体系とは、

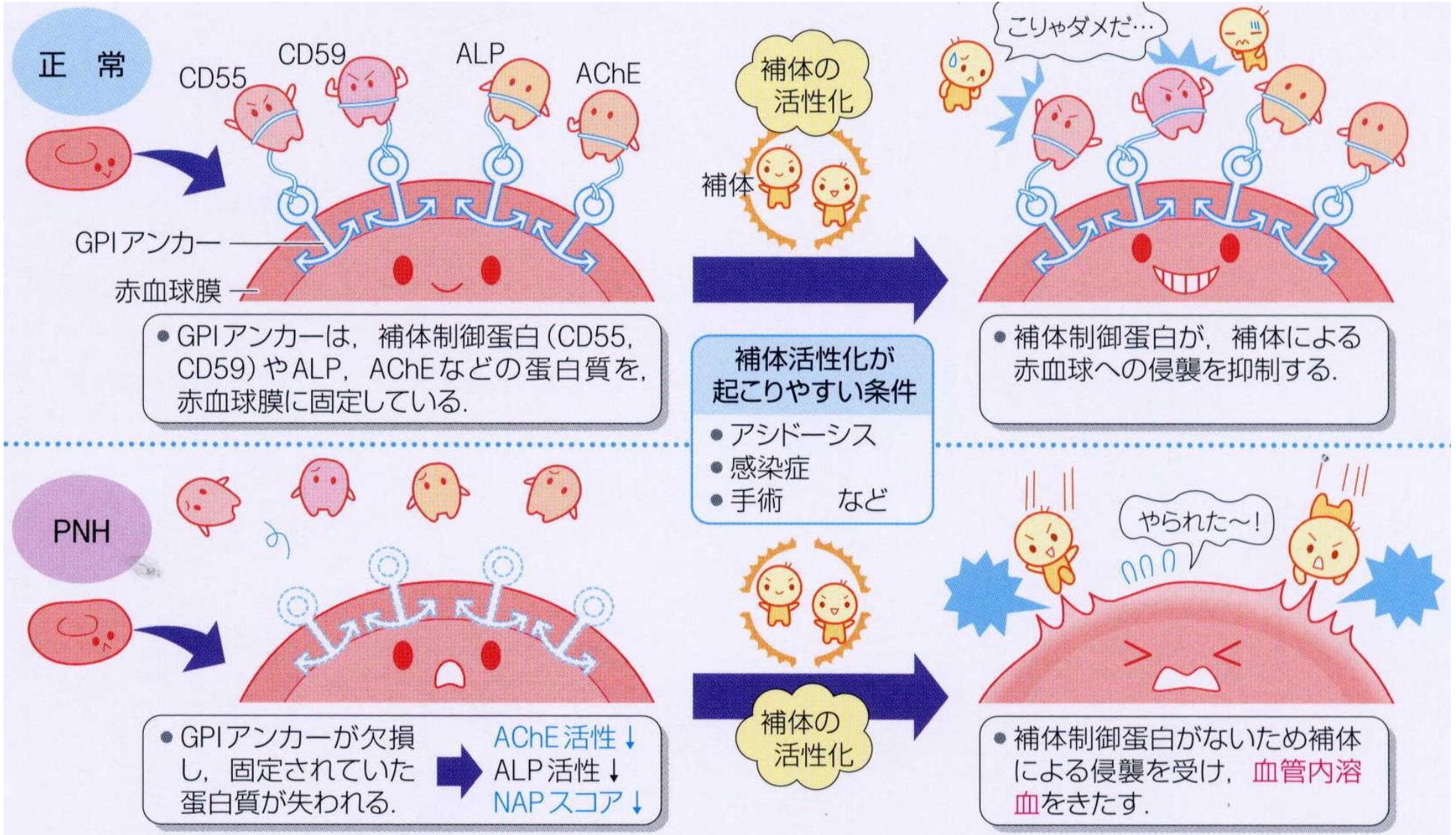
生体が病原体を排除する際、
それを補助する生化学的カスケードである。



補体系が活性化されると
膜侵襲複合体によって
侵入病原体(細菌)は
穴をあけられる。

PNHの病態生理

- PIG-A遺伝子に後天的な異常が生じ、赤血球膜に存在するGPIアンカーが生合成されない疾患である。
- PIG-A遺伝子変異は造血幹細胞レベルで生じるため、GPIアンカー合成障害は白血球や血小板でもおこる。 → 汎血球減少症



発作性夜間血色素尿症

早朝褐色尿

- 睡眠時は低換気で呼吸性アシドーシスとなり補体が活性化されるため、PNHでは血管内容血をきたす。
- 睡眠中にヘモグロビン尿がつくられるため、早朝に褐色尿がみられる。



発作性夜間血色素尿症

二面性がある

①慢性溶血性貧血(血管内溶血)

②造血障害(汎血球減少症)

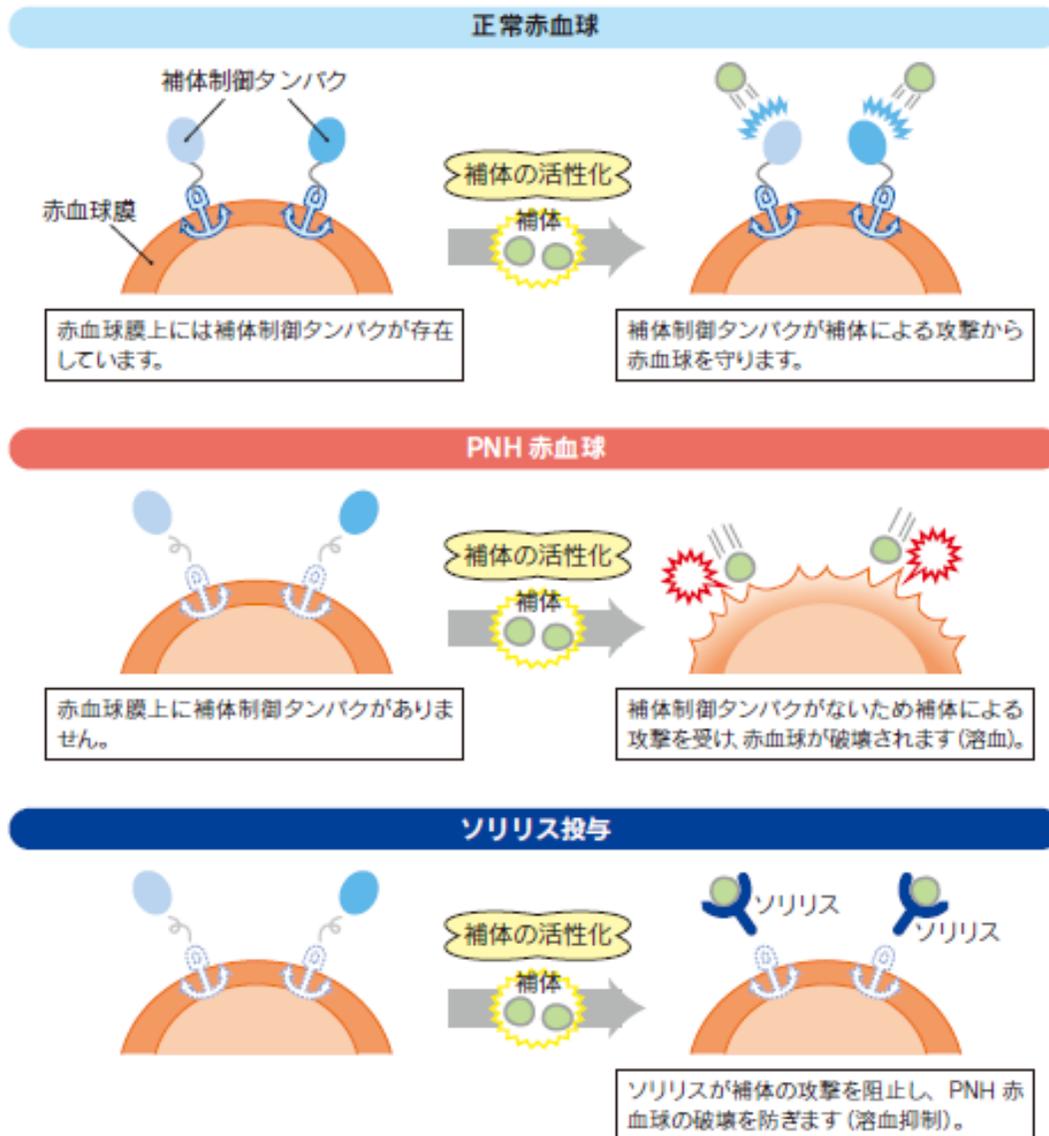
治療

1. 慢性の溶血性貧血に対して、洗浄赤血球輸血(補体を除去)
2. 重篤な溶血発作に対して、**抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 エクリズマブ**
3. 病態が重度で、特に造血障害を伴う場合には、造血幹細胞移植を考慮

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
ソリリス点滴静注 300mg
エクリズマブ(遺伝子組換え)製剤

ソリリスとは、どのような薬ですか？

- ソリリスは、PNH 患者さんの溶血を抑えるために開発された初めての治療薬です。
- ソリリスは、モノクローナル抗体と呼ばれる新しい薬です。
- ソリリスは、補体と呼ばれる免疫システムの一部を阻害することで補体がPNH赤血球を攻撃するのを阻止します。それによりPNH 赤血球が壊れるのを防ぎ、血管内の溶血を防ぎます。



補体

補体は一種類ではなく補体系成分は20種類ほどありますが、その中で補体成分と呼ばれるものには9つの成分(C1～C9)がある。

活性化の経路

経路には以下の3経路が知られている。

古典的経路: 抗原に結合したIgG、IgMのFc部分に補体C1が結合して活性化する。

C1→C4→C2→C3→**C5**→C6→C7→C8→C9

の順序で次々に活性化します。

別(2次)経路: グラム陰性菌の内毒素、酵母の多糖体、膜成分が引き金となり活性化します。

C3→**C5**→C6→C7→C8→C9

レクチン経路: 血清中のレクチン様タンパクとマンノースを含む多糖鎖との結合が引き金となり活性化します

C4→C2→C3→**C5**→C6→C7→C8→C9

発作性夜間血色素尿症

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
ソリス点滴静注 300mg
エクリズマブ(遺伝子組換え)製剤

【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W	8W	9W
エクリズマブ	600mg	600mg	600mg	600mg	900mg		900mg		900mg	

エクリズマブとして、1回600mgから投与を開始する。

初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注する。

その1週間後(初回投与から4週間後)から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

商品名 ソリス点滴静注300mg

一般名 エクリズマブ(遺伝子組換え)

注射液 薬価 **577.229円**

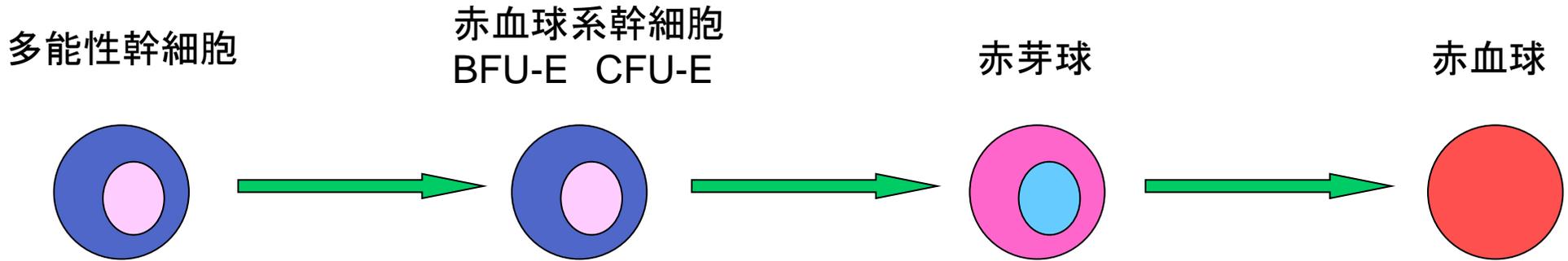
アレクシオン ファーマ

1週 600mgで 1.154.458円
4週間で 4.617.832円
2か月目以降 900mg×2回/月

3.463.374円 / 毎月

- 溶血の指標であるLDH 値はベースラインと比較して、投与1週目から有意に減少した(P<0.0001)。
- 赤血球の輸血単位数は、ベースラインと比較して投与終了時に有意に減少した(P=0.0006)。

貧血の成因による分類

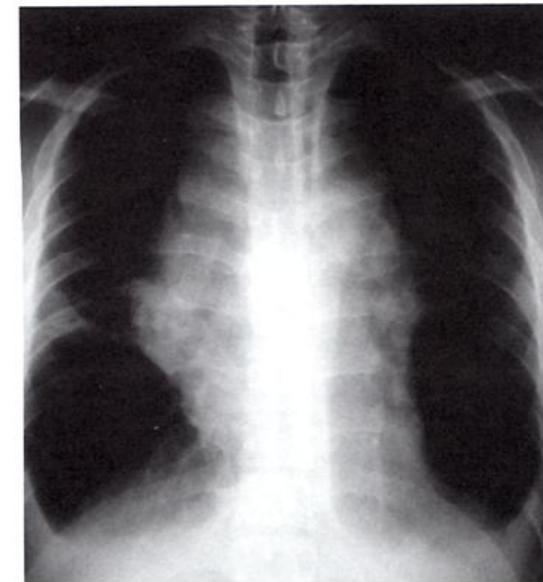


PRCA :
pure red cell aplasia

赤芽球癆
(PRCA)

- 赤芽球やその前駆細胞が障害されることにより、貧血をきたす疾患である。
- 末梢血での網状赤血球の減少や骨髄での赤芽球減少をきたす。白血球、血小板には異常を認めない。

図2 胸腺腫を合併した赤芽球癆患者の胸部X線像



分類と治療

- 先天性と後天性に分類され、後天性はさらに急性と慢性に分類される。
- 後天性慢性赤芽球癆では、10%前後に胸腺腫を合併する。

分類		治療	
先天性	Diamond-Blackfan貧血(胸腺腫なし)	副腎皮質ステロイド	
後天性	急性	パルボウイルスB19感染などによる	
	慢性	胸腺腫(+)	胸腺摘出
		胸腺腫(-)	免疫抑制薬(シクロスポリン) 副腎皮質ステロイド

パルボウイルスB19は赤芽球選択的に感染し、一過性に強い赤芽球造血障害をおこす。

◆病態と診断

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する研究班が「赤芽球癆診療の参照ガイド」を公表している。そこでは、推定発症あるいは診断から1か月以内に貧血の改善がみられ、3か月までに回復したものを急性一過性とし、慢性とは区別している。

◆治療方針

基礎疾患の鑑別と自然寛解の可能性を考え、1か月ほどの経過観察が重要である。基礎疾患に対する治療にもかかわらず、改善がみられないときは免疫抑制療法を開始する。**シクロスポリン（ネオーラル）**は有効率が高く、第1選択薬とされることが多い。

赤芽球癆

シクロスポリン 投与期間中は腎機能障害などの副作用に注意し、血中トラフ値を150－250ng/mLに保つようにする。3－6か月以上投与し、反応が得られ、3か月以上血球数が安定したときは減量(3か月に1mg/kg)を試みる。

処方例 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1)ネオーラル カプセル(10・25・50mg) 6mg/kg 分2 朝・夕食後
- 2)プレドニゾロン 錠(5mg) 1mg/kg 分2 朝・昼食後

ネオーラル カプセル(10・25・50mg) 6mg/kg 分2 朝・夕食後

商品名 ネオーラル50mgカプセル
(成分:シクロスポリン)
経路:内服薬
規格:50mg1カプセル
一般名:シクロスポリンカプセル
薬価: 466.5円
メーカー:ノバルティス ファーマ

体重50kgとして 300mg/日
→ 2.799円/日

83.970円 / 毎月

- 慢性型の予後はシクロスポリンによって著明に改善したが、薬剤を中止できる例はまれである。

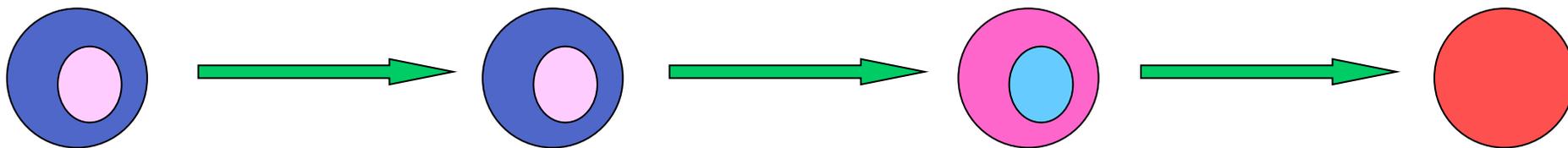
貧血の成因による分類

多能性幹細胞

赤血球系幹細胞
BFU-E CFU-E

赤芽球

赤血球



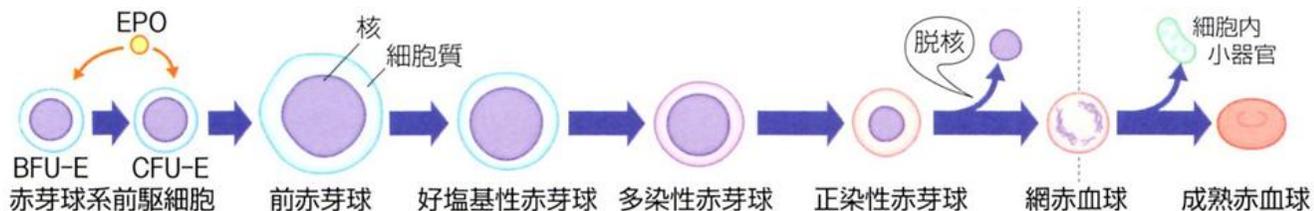
腎性貧血

慢性腎不全に合併する貧血

腎臓でのエリスロポエチンの産生低下による

エリスロポエチン

- ◆ 腎臓で作られる糖蛋白で、腎動脈酸素分圧が低下すると増加する。
- ◆ BFU-E、CFU-Eに作用し、赤血球産生を促進する。



EPO感受性	BFU-E	CFU-E	前赤芽球	好塩基性赤芽球	多染性赤芽球	正染性赤芽球	網赤血球	成熟赤血球
分裂能	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
DNA合成	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Hb含有量	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	High
RNA含有量	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low

◆病態と診断

血中EPO濃度の反応性増加が乏しく、Hb10g/dL未満の貧血で血中EPO濃度50mIU/mL未満であれば、腎性貧血を強く疑う。

◆治療方針

遺伝子組換えヒトEPO製剤(rHuEPO)と持続型製剤[ダルベポエチンアルファ (ネスプ)]がわが国で使用可能であり、後者は投与間隔を長く設定できる長所をもつ。

治療対象は貧血により日常生活活動に支障の認められる患者で、Hbの目安としては、HD患者では10g/dL未満、保存期腎不全患者、腹膜透析患者、活動性の高い比較的若年のHD患者では11g/dL未満とされる。

腎性貧血

保存期腎不全患者

a. 初期投与 下記のいずれかを用いる.

- 1) ネスプ[®] 注 1回30 μ g 2週間に1回 皮下注または静注
- 2) エポジン 注 1回6,000単位 週1回 皮下注
- 3) エスポー皮下用 注 1回6,000単位 週1回 皮下注

b. 維持投与 下記のいずれかを用いる.

- 1) ネスプ[®] 注 1回30–120 μ g 2週間に1回 皮下注または静注
- 2) ネスプ[®] 注 1回60–180 μ g 4週間に1回 皮下注または静注
- 3) エポジン 注 1回12,000単位 2週に1回 皮下注
- 4) エスポー皮下用 注 1回12,000単位 2週に1回 皮下注

ネスプ[®] 注 1回30–120 μ g 2週間に1回 皮下注または静注

【製品名】ネスプ[®]静注用プラシリンジ

【一般名】ダルベポエチン アルファ

(遺伝子組換え)

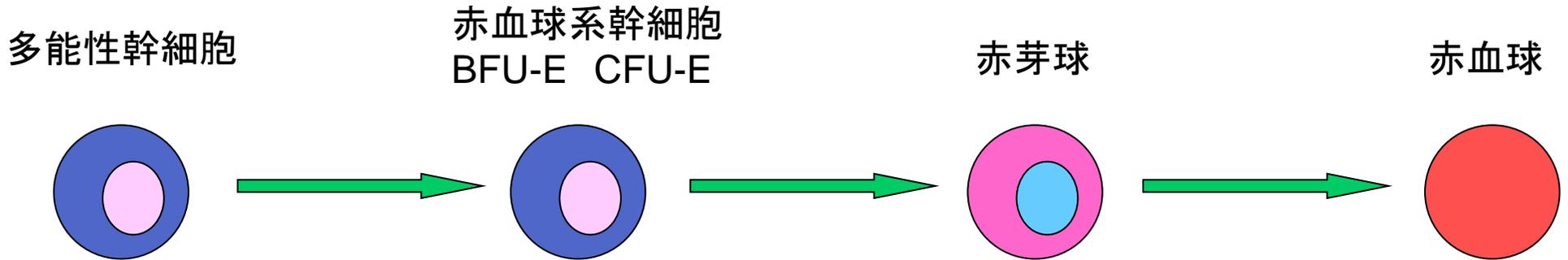
【薬価】ネスプ[®]静注用120 μ g/
0.6mL プラシリンジ **25,521円**

ネスプ[®]静注用120 μ g 毎回注射

51,042円 / 毎月

腎性貧血の治療では、かつては頻回の輸血が行われていたが、ヘモクロマトーシスやウイルス性肝炎を発症するリスクがあることが問題だった。そうした中、1990年に登場し、腎性貧血の治療成績を飛躍的に向上させたのが、EPO製剤である。EPO製剤のエポエチンアルファ(商品名:エスポー)やエポエチンベータ(商品名:エポジン)の登場により、輸血を必要とする患者が激減するとともに、貧血に伴う諸症状を改善することで患者のADLやQOLの向上に大きく貢献した。

貧血の成因による分類



鉄欠乏性貧血

- **鉄の欠乏**によって、赤芽球のヘモグロビン合成が低下して起こる貧血である。
- 一般に若年～中年女性に多い。
- 貧血の中では**もっとも頻度が高く**、わが国では貧血の約2/3を占め、臨床上重要である。

2/3は赤血球内 体内の鉄

- 健常人は体内に **3~4g** の鉄を持っている
- 鉄総量の約2/3はヘモグロビン中の鉄
- 鉄総量の約1/3は貯蔵鉄



食品

3価鉄



2価鉄

胃液中
の酸

十二指腸~空腸上部

食品鉄 10-20mg

(5-10%)

鉄吸収

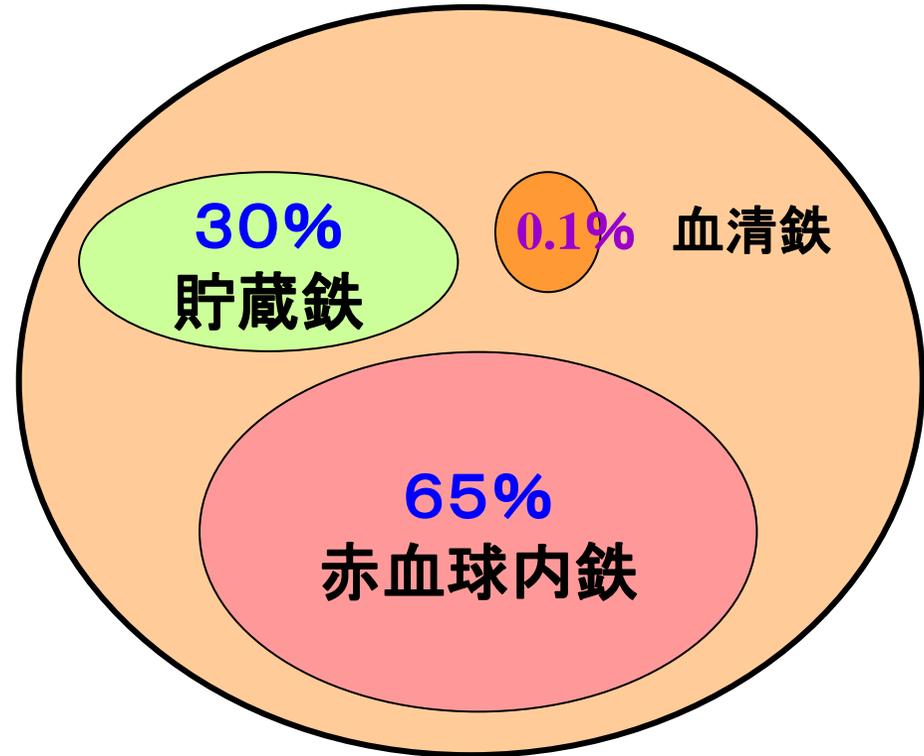
1mg(~3mg)

鉄排出

1mg 成人男子

2mg 成人女子

3mg 妊娠・授乳



血液1ml中には約0.5mgの鉄が含まれている。

すなわち、2mlの出血で1日分の鉄が喪失する。

鉄欠乏性貧血

原因

- 鉄の吸収低下、需要増大、喪失亢進が原因となる。
- もっとも多いのは、慢性出血による排泄過多である。

原因	吸収低下	需要増大	喪失亢進
主な例	<ul style="list-style-type: none"> ● 胃切除 ● 無胃酸症 <p>● 胃酸がないので、Fe^{3+}がFe^{2+}に還元されず、吸収できない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠・授乳 <p>● 胎児や乳児への鉄供給のため、需要が増す。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 月経 ● 婦人科疾患 (子宮筋腫, 子宮内膜症など) ● 慢性消化管出血 (がん, 消化管潰瘍, 痔核など)
	<ul style="list-style-type: none"> ● ダイエット・偏食 <p>● 鉄の摂取量が少ない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 成長期 <p>● 骨格筋の発達に伴い、鉄需要が増す。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 慢性の出血により、血液とともに鉄を失う。
	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸収不良症候群 など 		

鉄欠乏性貧血

症状

- 貧血に共通した症状と、鉄欠乏による特徴的な症状を認める。
- 鉄は細胞増殖に欠かせない因子であるため、まず細胞増殖能の高い皮膚や粘膜、爪に症状が現れる。

貧血に共通した症状



- 頭痛, めまい
- 眼瞼結膜蒼白
- 動悸, 息切れ, 易疲労感 など

Plummer-Vinson症候群

舌炎

- 舌前1/3の舌乳頭の萎縮, 発赤, 疼痛

口角炎

嚥下障害

- 食道粘膜が萎縮し, webとよばれるヒダが形成される。

* 症状の進行

* 粘膜は上部消化管から下行性に障害されやすい。

萎縮性胃炎

- とくに胃にも病変がおよぶ。
- ただし, 萎縮性胃炎により鉄欠乏に陥っている可能性もある。

スプーン状爪



異食症

- 食物の嗜好の変化で, 氷や土などを好んで食べる。

鉄欠乏性貧血

治療

- 原因の除去と鉄の補充が原則である。
- まず鉄欠乏の原因の検索し、原疾患があればその治療を行う。

食事療法



鉄剤投与

経口投与

- 副作用として、胃腸障害が最も多い。副作用が強いときは空腹時を避け、食後に服用する。
- 症状が改善しても、貯蔵鉄を反映する**血清フェリチン値が正常化するまで**服用を続けることが重要である。

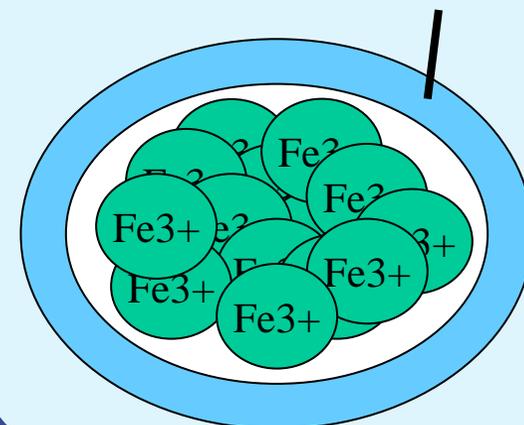
経静脈的投与

- 副作用が強い場合や、胃切除・消化管病変により鉄の吸収障害がある場合、鉄の喪失が多量な場合（潰瘍性大腸炎など）に例外的に行う。
- ヘモジデローシス(27頁)や、まれにアナフィラキシーショックを伴うことがあるので、過剰投与に注意する。

血清フェリチン＝貯蔵鉄

- ◆ 貯蔵鉄はフェリチンとして体内に貯蔵されている。
- ◆ フェリチンは水溶性である。
- ◆ 水溶性であることは血液に溶けることを意味し、貯蔵鉄として組織（骨髄・肝臓・脾臓など細網内皮系）に存在するフェリチンは血液に溶けて血清フェリチンとなる。
- ◆ このことから、血清フェリチンは貯蔵鉄の簡便なマーカーとなる。

アポフェリチン



鉄欠乏性貧血

経口鉄剤

- 鉄剤は酸性でよく溶解し、胃酸の作用で2価鉄イオンとなり小腸で吸収されるため、胃内pHが上がる食後よりも空腹時のほうが吸収率は高い。
- 胃腸障害などの副作用の頻度は高い。
- 2価鉄イオンを維持するため、ビタミンC などの還元剤と一緒に服用することが推奨されているが、これも胃腸障害の副作用が出やすい欠点がある。
- 従来、緑茶と一緒に服用すると、含まれるタンニン酸のため鉄吸収が阻害されるといわれてきたが、鉄剤の鉄含有量が大量のため実際にはほとんど問題にならない。

フェロミア 錠(Fe:50mg) 2錠 分1

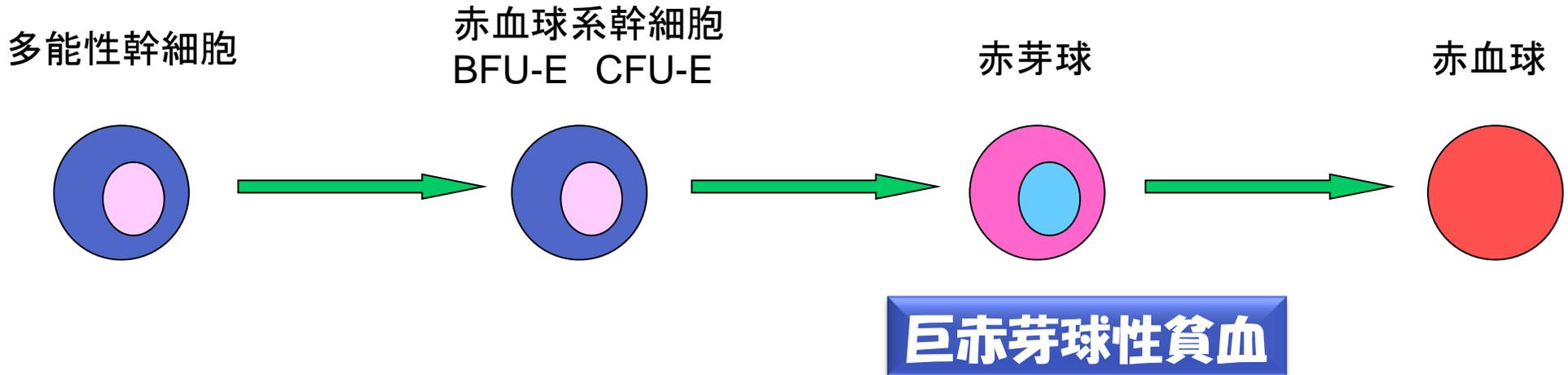
商品名 フェロミア錠50mg
成分:クエン酸第一鉄ナトリウム
経路:内服薬
規格:鉄50mg1錠
一般名:クエン酸第一鉄ナトリウム錠
薬価: **10.2円**
メーカー:サンノーバ

フェロミア 錠(Fe:50mg) 2錠 毎日

612円 / 毎月

- ✓ 一般に、投与後2週間ぐらいでヘモグロビンの上昇が認められる。
- ✓ 貯蔵鉄が完全に正常に回復するまでには、4-6か月程度かかるのが一般的である。
- ✓ 血清フェリチンが十分に上昇するまで(50-100ng/mL程度)治療を継続する。

貧血の成因による分類



- ◆ ①**ビタミンB12**欠乏、あるいは②**葉酸**欠乏によって生じる貧血である。
- ◆ 骨髓に**巨赤芽球**が出現する貧血の総称で、**DNA合成障害**に基づく核の成熟障害、**無効造血**を特徴とする。
- ◆ RNA・蛋白合成の障害は軽いため細胞のサイズは大きくなり、これにより核と細胞質間の成熟不一致がみられる。
- ◆ 末梢血は**汎血球減少**を呈する。

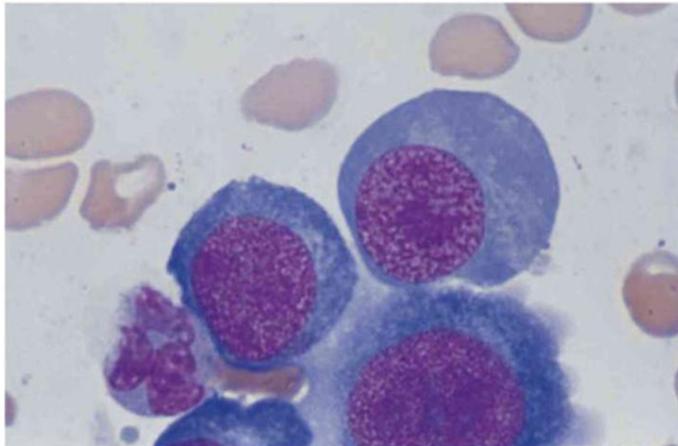
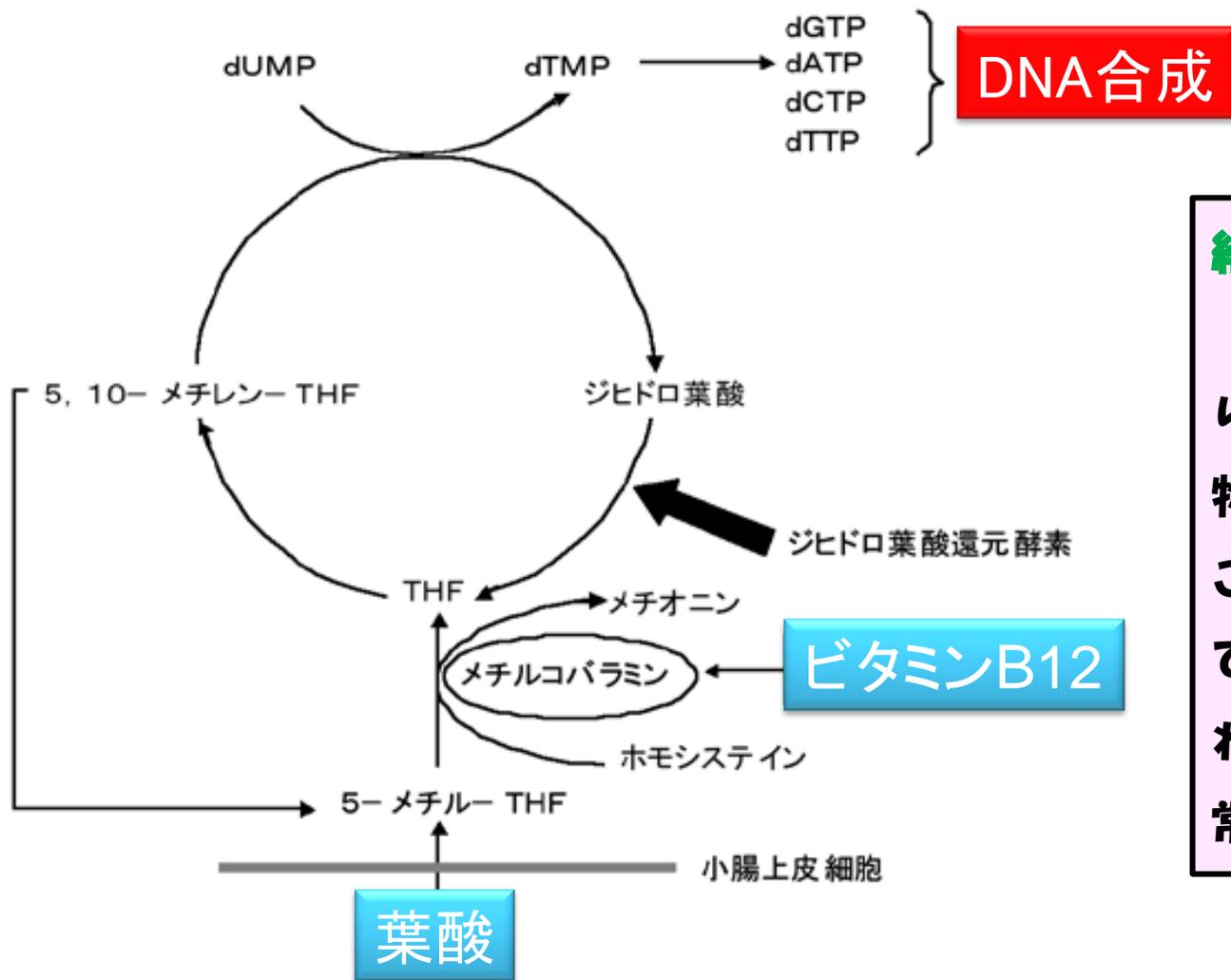


図1 巨赤芽球

DNA合成における ビタミンB12と葉酸の関わり



細胞の合成や修復を助ける

DNAは、からだの遺伝情報通りに細胞を作るよう指示を出す物質で、葉酸やビタミンB12はこのDNAの合成や、細胞の材料であるたんぱく質の合成にかかわっているため、不足すると正常な細胞が作られなくなる。

無効造血

- **無効造血**とは、骨髄内で正常に血球が分化できないため、血管内へ放出される以前に破壊されることをいう。アポトーシスの亢進によるものと考えられている。
- 無効造血をきたす疾患としては、骨髄異形成症候群、巨赤芽球性貧血などがある。

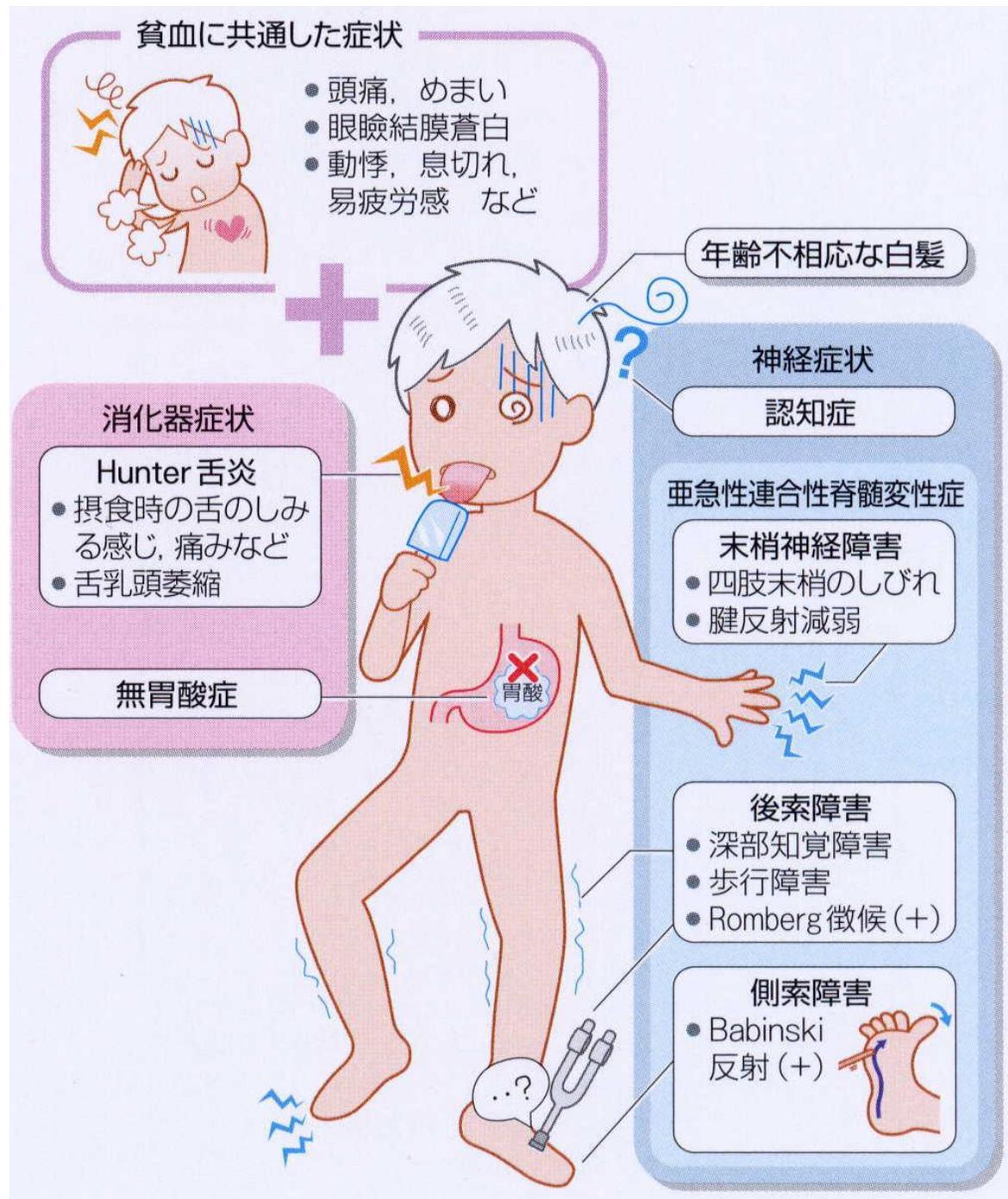
巨赤芽球性貧血

症状

1. 貧血に共通した症状

2. 消化器症状

3. 神経症状



胃全摘と血液疾患

鉄欠乏性貧血

- ✓ 胃癌などの手術で胃全摘を行うと、胃酸の還元作用不足により鉄分の吸収が低下するので、**半年～1年後**に鉄欠乏性貧血になる。

巨赤芽球性貧血

- ✓ 胃全摘により内因子が欠乏し、ビタミンB12の吸収が低下するので、胃全摘後**3～6年**で巨赤芽球性貧血になる。

- ① 食物中のビタミンB12は蛋白と結合しており、胃液中の塩酸とペプシンにより蛋白と解離する。
- ② 胃で産生される内因子と結合して、複合体として回腸で吸収される。

巨赤芽球性貧血

治療

- ビタミンB12(筋注)あるいは葉酸(内服)を補充する。
- まず枯渇したビタミンB12貯蔵を補充し、その後は定期的に維持投与を続ける。
- 通常、ビタミンB12製剤1mgを週に1~2回筋注すれば1~2か月で体内貯蔵の補充は完了する。その後は1~3か月ごとに維持投与を続ければよい。
- 葉酸を投与するとビタミンB12欠乏症による神経症状を悪化させることがあるので注意する。

メチコバル 注(0.5mg) 1回0.5-1.0mg 1日1回 筋注

商品名 メチコバル注射液500 μ g
(成分:ビタミンB12)

経路:注射薬

規格:0.5mg1管

一般名:メコバラミン注射液

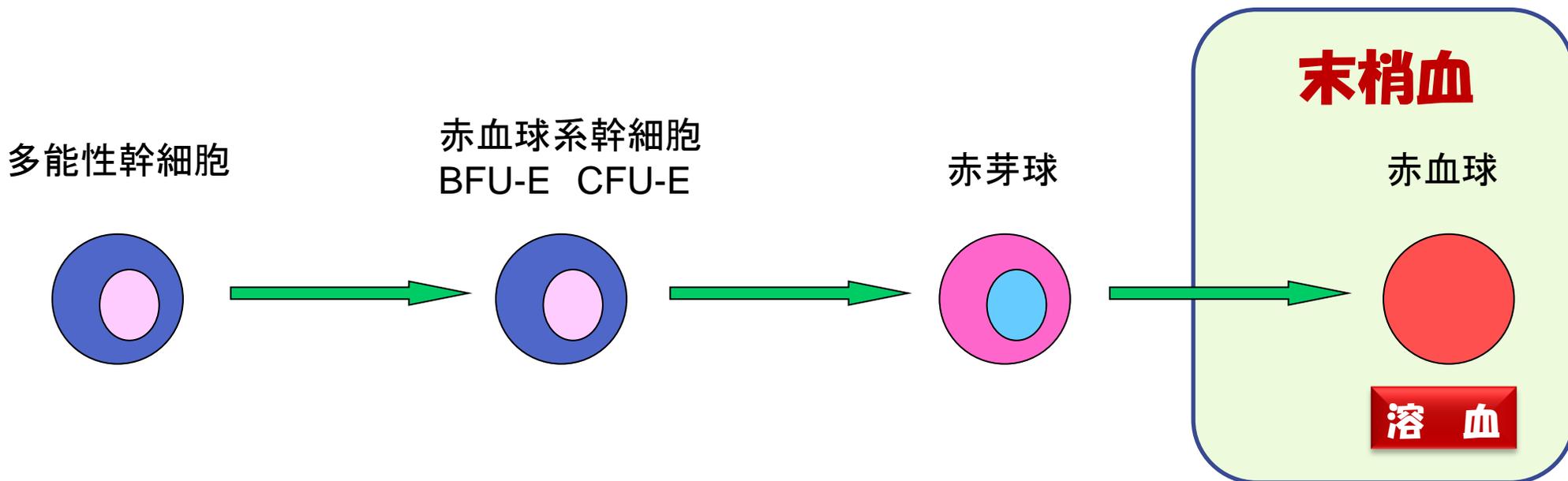
薬価: 117円

メーカー:エーザイ

117円 / 毎月

- ✓ 適切に治療がなされればいずれも予後は悪くない。欠乏しているビタミンB12または葉酸の投与によって血液状態、生化学検査値異常は改善するが、神経症状の一部は不可逆的である。
- ✓ ビタミンB12欠乏は、原因によっては生涯の補充が必要となる。

貧血の成因による分類



- **溶血**とは赤血球の破壊の亢進による赤血球寿命の短縮である。

溶血性貧血

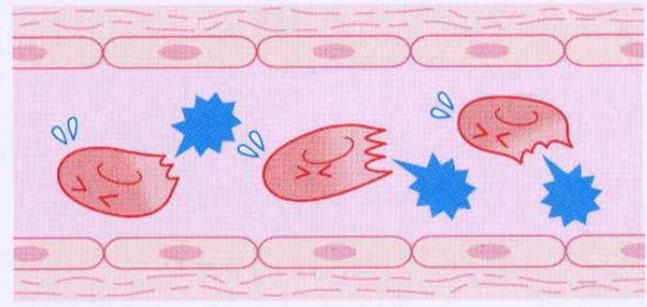
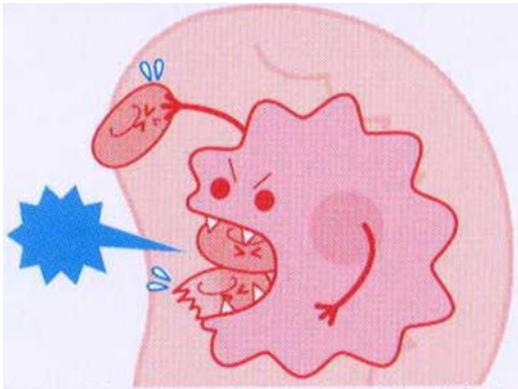
何らかの原因によって赤血球の破壊が亢進し(溶血)、貧血をきたす疾患の総称を溶血貧血という。

分類

	原因	疾患
先天性	赤血球膜異常	遺伝性球状赤血球症
	赤血球酵素異常	G6PD欠損症 PK欠損症
	ヘモグロビン異常	鎌状赤血球症 サラセミア
後天性	抗体によるもの	自己免疫性溶血性貧血 新生児溶血性疾患 不適合輸血 感染症
	幹細胞の突然変異	発作性夜間血色素尿症
	物理的破壊	赤血球破碎症状群
	脾機能亢進	門脈圧亢進症 腫瘍(白血病、悪性リンパ腫)

血管内溶血・血管外溶血

溶血が生じる場所によって血管内溶血と血管外溶血(脾臓)に分類される

	血管内溶血	血管外溶血
定義	<p>血管内で、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される</p> 	<p>脾臓などの網内系(血管外)で、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される</p> 
代表疾患	<p>発作性夜間血色素尿症 赤血球破碎症候群 ABO型不適合輸血</p>	<p>遺伝性球状赤血球症 自己免疫性溶血性貧血</p>

溶血性貧血

診断

I. 主要所見

- (1) 間接ビリルビン増加
- (2) 網状赤血球増加
- (3) 貧血

II. しばしばみられる所見

- (1) 脾腫
- (2) 便中・尿中ウロビリノゲン増加
- (3) 骨髓赤芽球過形成
- (4) 血清ハプトグロビン低下

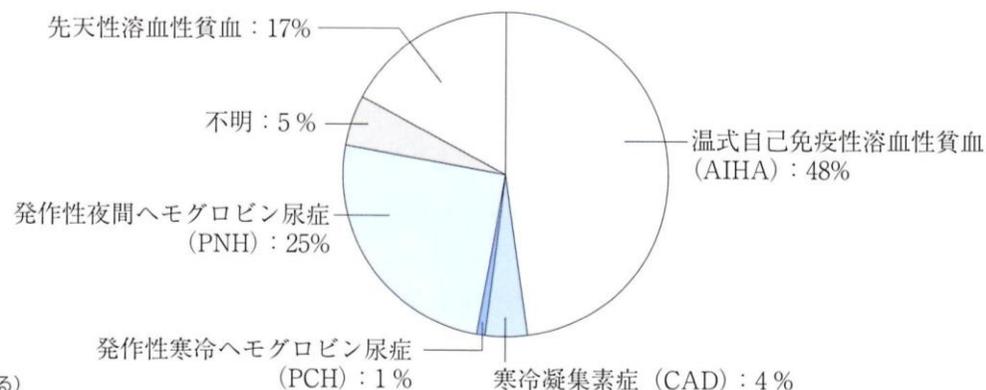
ヘモグロビン尿、ヘモジデリン尿は
血管内容血に特有である。

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)

赤血球に対する自己抗体が産生され、抗体や補体が結合した赤血球が血管外(脾臓、肝臓)で破壊されるか、または補体活性化により血管内で破壊される疾患をいう。

- ◆ 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、自己抗体と赤血球が最もよく結合する温度(至適温度)によって温式と冷式に分類される。
- ◆ **冷式**はさらに、寒冷凝集素価が上昇する**寒冷凝集素症**(PCH)と、Donath-Landsteiner抗体が検出される**発作性寒冷ヘモグロビン尿症**(CAD)に分類される。
- ◆ **温式**抗体によるAIHAが全体の約80%を占め、**通常AIHAといえは温式AIHA**のことをさす。

図1 溶血性貧血患者の病型比率

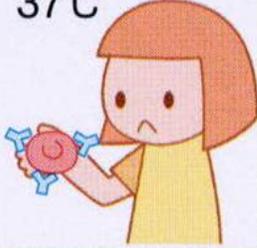


AIHA :
autoimmune hemolytic anemia

(1998年度疫学調査による)

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)

温式AIHA:赤血球膜に抗体が結合することで赤血球が脾臓に捕捉され、ここで溶血が起きる(血管外溶血)

	抗体の至適温度	疾患	抗体	基礎疾患	溶血	頻度
温式	37℃ 	温式AIHA	 IgG	<ul style="list-style-type: none"> ● 特発性 ● 続発性 <ul style="list-style-type: none"> ● 全身性エリテマトーデス (SLE) ● 慢性リンパ性白血病 (CLL) ● 悪性リンパ腫 など 	血管外溶血	約80%
冷式	0~4℃ 	寒冷凝集素症	 IgM	<ul style="list-style-type: none"> ● 特発性 ● 続発性 <ul style="list-style-type: none"> ● マイコプラズマ肺炎 ● 伝染性単核症 ● 悪性リンパ腫 など 	血管内 + 血管外溶血	約20%
		発作性寒冷ヘモグロビン尿症	 D.L抗体	<ul style="list-style-type: none"> ● 特発性 ● 続発性 <ul style="list-style-type: none"> ● 梅毒 など 	血管内溶血	まれ

寒冷凝集素症:冷式抗体が、温度が下がると赤血球に結合し、37℃付近まで再加温されると赤血球から離れる。低温で抗体とともに補体が結合し、補体は高温に戻っても赤血球膜に結合し続ける。赤血球は脾臓に捕捉されて血管外溶血をきたす一方で、補体による膜破壊が進行して血管内溶血も起こす。

発作性寒冷凝集素症:冷式抗体(Donath-Landsteiner抗体)が補体とともに低温で赤血球に結合し、温度が上がると補体経路が活性化されることで溶血する(血管内溶血)。

温式AIHA

治療

- 副腎皮質ステロイドの作用によって、自己抗体の産生を抑え、マクロファージによる貪食を抑制する。
- すなわち、副腎皮質ステロイドが温式AIHAの第一選択である。
- プレドニゾン 1.0mg/kg/日を3~4週間経口投与する。
- 治療効果が得られたら漸減し、最終的には5~10mg/日で維持する。
- 数か月以上経過観察し溶血の再燃がなければステロイド中止も可能である。

プレドニゾン 1.0mg/kg/日

商品名 プレドニン錠5mg

(成分:プレドニゾン)

経路:内服薬

規格:5mg1錠

一般名:プレドニゾン錠

薬価: **9.60円**

メーカー:塩野義製薬

体重60kgとして 60mg/日
60mgは 115.2円

3456円 / 毎月

- ✓ 80-90%の症例でステロイド単独で管理が可能であるが、本剤が無効な場合には、摘脾、免疫抑制薬を考慮する。
- ✓ 続発性では基礎疾患の治療が必要になる。

本資料を作成するにあたって各種資料を参照・利用させていただいております。
引用名を十分記載できていないところがあることをご了承ください。