

小球性貧血 (Review Article) NEJM, Oct.2, 2014

Microcytic Anemia, H26.10 西伊豆病院早朝カンファ 仲田和正

著者

Thomas G. DeLoughery, M.D.

オレゴン健康科学大学、Knight Cancer Institute、血液科

NEJM の 2014 年 10 月 2 日号の総説 (Review Article) が小球性貧血でした。

よくある疾患ですのでまとめてみました。

2 年ほど前、近くの観光ホテルの中国人研修生が息切れを主訴として当院内科を受診されました。この辺のホテルでは中国からの研修生が労働力として使われています。

ホテルに住み込みで食事付きとはいえ、月給はわずか 2-3 万円というひどい話ですが時間外は日本人と同様に支払われるので深夜も喜んで働きます。

中国での採用試験の倍率はかなり高らしく大学出の高学歴の研修生がホテルの内務(掃除、布団敷き)などを行っています。

1 年間働いたあと、東京ディズニーランドで 1 日ただで遊ばせてそして成田から送り帰すのだそうです。

以前、ホテル女性従業員にホテルでどんなことをしているのか聞いたら「ドラガイ担当だ」と言う返事です。ドラガイって何かというと、ホテルに来た観光バスのドライバーとガイド専用の食堂のことです。

最近是中国からの団体旅行客も増えています。御殿場のアウトレットや箱根の大涌谷などに行くと、我々は、ほとんどアウェイ状態で中国人、韓国人ばかりです。

ホテルの方に聞くと部屋の備品を持ち帰ってしまうのが悩みの種だそうです。

灰皿など 1 万円もしますから馬鹿にならないとのこと。

内科受診したその中国人研修生は来日直後から、動くと呼吸苦・動悸・息切れがあり、しばらく休むと改善するとのことでした。

他の病院で胸部レントゲン・ECG は異常なしと言われました。採血は次のようでした。

WBC	6300	
RBC	651	H
Hb	12.0	L
Hct	35.7	L
Plt	23.3	
MCV	54.8	L
MCH	18.4	L
MCHC	33.6	

T-bil	1.6	H
LDH	141	

皆様、何をお考えでしょうか。

診察した吉岡靖展医師(現名古屋医療センター総合内科)は MCV54.8 と高度の小球性、Hb12.0 と軽度の貧血の割に赤血球 651 と高値であることから **Thalassemia** と一発診断(snap diagnosis)に至りました。赤血球が高値になるのは代償性の造血効果のためです。

thalassemia index=MCV/RBC($\times 10$ の 6 乗) ≤ 13 が診断に有用です。

(本症例 $54.8/6.51=8.41 \leq 13$)

この方の出身地は広東省で、家族歴はよくわかりませんでした。

スミアでは赤血球の中心に塩基性斑点の的がある **target cell** が見られました。

Target cell は **thalassemia**, **HbE**(胎児性ヘモグロビン)で見られます。

http://www.wadsworth.org/chemheme/heme/glass/slide_014_target.htm

(target cells)

この総説によると、赤血球が小型になる原因はヘモグロビン産生の減少によります。小球性貧血の原因にはグロビン産生減少(**thalassemia**)、ヘモグロビンのへムへの鉄輸送制限(炎症)、へムへの鉄供給不足(鉄欠乏性貧血)、へムグループの合成欠損(**sideroblastic anemia**)があります。

この総説では前者の 3 つを説明しています。

小生は、小球性貧血の鑑別は今まで **ACITS** と覚えておりました。即ち

- **Atransferrinemia** (Wikipedia によると世界で 7 例だそうです)
- **Chronic infection**
- **Iron deficiency anemia**
- **Thalassemia**
- **Sideroblastic anemia**

の 5 つです。

今回、この総説でぜひ覚えて頂きたい最重要点は次の 8 項目です。

- β thlassemia minor は Hb10 から 13、MCV65-75、RBC は増加。
- β thalassemia は免電で HbA2 ($\alpha 2\delta 2$)が増加する。
- 炎症のため肝で hepcidin 産生、十二指腸の鉄吸収抑え貯蔵鉄放出抑制する。
- **Nonanemic iron deficiency** あり **ferritin50** 以下で鉄投与で疲労改善。
- 鉄欠乏性貧血診断は **ferritin** が最も効率的かつ安上がり。

- ferritin15 以下で鉄欠乏確定、100 以上で否定。
- 鉄吸収は茶、コーヒーで減少、VC・肉併用で増加
- TMPRSS6 は iron-sensing protein で鉄欠乏のマーカーとなるかも

1. Thalassemia

Thalassemia は地中海周辺やインド、モルジブ、アフリカに多く、海のことをギリシア語で Θαλασσα (thalassa、サラサ)と言いますが地中海の海が語源です。

モルジブは人口 27 万人ですが何と人口の 18%が βthalassemia の trait (形質)なのだそうです。出産 120 人に 1 人いるそうです。

下記はモルジブ共和国の Maldivian Thalassemia Society のフェイスブックです。

Thalassemia が如何に大きな問題となっているかよくわかります。

<https://www.facebook.com/MVThalassaemiaSociety>

Trait (形質)と言えば、西伊豆のお年寄り「私の家系は糖尿病の党」などと言います。

「党」って trait (形質) のなかなかいい訳だよなと思います。

なんだか水軍の松浦党(まつらとう)、村上党みたい。

以前、村上水軍の本拠地を見たいと思って、岡山でレンタカーを借りて瀬戸内の小島を繋ぐ「しまなみ海道」を経て今治、更に松山へ家族旅行したことがありました。

小さな島に能島城という砦があり、周辺は急流の海峡で要害の地になっています。

今治には村上水軍博物館があります。松山では秋山真之の生家を訪ねました。

このしまなみ海道のあたりは素晴らしい景色でここから見た夕日も感動でした。

近くの大三島には大山祇(おおやまづみ)神社があり武具の大コレクションがあります。

この神社は戦いの神で、武将達から崇拜されて多くの武具が奉納され、国内の国宝、重要文化財の甲冑のなんと 8 割がここに 있습니다。

日本海海戦をT字戦法で圧勝に導いた秋山真之は、この戦法を村上水軍の兵法書からヒントを得たとのこと。秋山真之は司馬遼太郎の「坂の上の雲」の主人公です。

彼の名言は以下の如くです。

「物事の要点が何であるかをつかむ、要点をつかむことが大事だ。要点をつかむには、過去のあらゆる型を調べる。多くの事例をひとつひとつ調べ、そしてその重要度の度合いを考え、あまり重要でないか、または不必要と思われることは大胆に切り捨てる。

時間と精力を、つかんだ要点に集中する。」

医学の学習も全く同じだと思います。要するに「まず、大変優れた本、総説を手に入れ、要点をつかんでそれに集中し、不要不急のものは思い切って切り捨てる」ことに小生もしております。

秋山真之は米国留学時に米西戦争(米国対スペイン)を観戦武官として観戦しています。この時、海戦は逆行戦(行き違い)で行われたのですが、座礁した敵艦の砲弾の痕跡を詳細に数え上げ、発射した砲弾数は判っていることからその命中率を調べて報告書を日本本国に提出しているのです。

これから逆行戦の命中率の低さが判明し海戦は順行戦(平行に走る)で行わなければならないことが判ったのです。司令部ではこの報告書の着眼点、素晴らしさに驚嘆しこれにより秋山は日本海海戦の総指揮を取るようになっていったのです。

日露戦争が終わった時の名文「連合艦隊解散の辞」も秋山によるものです。「二十閲月の征戦已に往時と過ぎ、我が連合艦隊は今やその隊務を結了して茲に解散する事となれり」で始まる名文です。連合艦隊解散の辞はルーズベルト大統領も深く感動し、翻訳されて全米軍士官達に配られました。また全世界に翻訳が出回りました。下記のように始まります。
"The war of twenty months' duration is now a thing of the past, and our United Squadron, having completed its function, is to be herewith dispersed."

小生、特に感動したのは次の文です。

「而して武力なるものは艦船兵器等のみにあらずして、之を活用する無形の実力にあり。百発百中の一砲能く百発一中の敵砲百門に対抗し得るを覚らば、我等軍人は主として武力を形而上に求めざるべからず。」

これなんか、「我々も病院のハードに頼るのでなくそれを活用する無形の実力を養わなければならない」戒めと小生は考えております。当西伊豆病院のような小病院はここに活路を求めるしかありません。

「連合艦隊解散の辞」は次のように結ばれています。

「神明(神)は唯平素の鍛練に力(つと)め、戦はずして既に勝てる者に勝利の栄冠を授けると同時に、一勝に満足して治平に安ずる者より直に之を奪ふ。古人曰く勝って兜の緒を締めよと。」

ヘモグロビンは α 鎖グロビン 2 つと β 鎖グロビン 2 つのグロビンがくっついた四量体(tetramer)に鉄(ヘム)が付いたものです。

α 鎖ができないのが α thalassemia、 β 鎖ができないのが β thalassemia です。

α 鎖の遺伝子は 16 番染色体に 2 か所あり、対の染色体なら 4 か所のどこかの異常で発症します。 α thalassemia はアフリカに多いそうです。

α 鎖 3 本の欠損、変異で hemoglobinH になり貧血著明で溶血することもあります。

HemoglobinBart's は α 鎖生産の欠損で胎児水腫(hydrops fetalis)を起こすとのことです。

α thalassemia は免疫電気泳動では判らず除外診断です。

小球性なのに貧血がないか軽度で鉄欠乏がないことから判断します。正確には DNA 分析です。

重症の α thalassemia の HbH(β 鎖の四量体)は免疫電気泳動と高度の小球性貧血から診断します。

β 鎖の遺伝子は 11 番染色体に 1 か所あり対の染色体なら 2 か所のどちらかの異常で発症します。

β 鎖産生がなければ $\beta 0$ または β thalassemia major です。 β thalassemia の homozygous でも

少しβ鎖産生があればβ thalassemia intermedia というそうです。

2つのβ鎖の1つだけの変異していればβthalassemia minor といいます。

東南アジアでは胎児のヘモグロビンが出来るHbE(embryonic hemoglobin:yolk sac で産生)もあります。

β鎖の26番のlysineがglutamineに置換し、heterozygousではtarget cell 伴う小球性貧血、homozygousでは軽症貧血を起こします。β thalassemiaとHbE両方のgeneを持つとひどい貧血を起こします。

当院に来た中国人研修生はスミアでtarget cellがありβthalassemia minorか、またはそれにHbEが加わったのかなあと思いました。

β thalassemia、HbEではtarget cellが見られます。

スミアで正常は赤血球とリンパ球の核は同等の大きさです。

鉄欠乏性貧血では赤血球の直径はリンパ球の核より小さくなります。

また正常では赤血球の中心部の白いところは直径の1/3以下です。

ギリシャでもβ thalassemiaは大きな問題です。下記はインドの医学誌に載ったアテネ大学ドクターによる、過去35年間のギリシャでのthalassemia対策の総説です。

Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years Dimitris Loukopoulos,
Indian J Med Res 134, Oct2011, pp525-576

これによるとギリシャの人口は1,100万人ですがthalassemiaのキャリアは7.5%、HbSは1%です。

小児thalassemiaの治療には輸血やキレート製剤など年間200万円(2万ドル)かかり

ギリシャ経済にとって大きな負担となっています。

合併症として胆石、下肢潰瘍、脾臓肥大、心筋症、心不全、内分泌障害、骨疾患を起こします。

ギリシャでthalassemiaのスクリーニングは特に結婚の時に行われるそうです。

血算でMCV低値をスクリーニングします。またThalassemiaではHbA2が増加するので、この二つ、つまりMCV低値とHbA2増加で引っかけています。

HbA2とはβグロビンの代わりにδグロビンになったα2δ2です。

ふつうHbA2濃度は1.5-3.1%ですがβthalassemiaでは増加します。

鉄欠乏があってもHbA2増加とは関係がありません。

β thlassemia minorはHb値は10から13、MCVは65-75のことが多いそうです。

Thalassemiaは常染色体劣性遺伝なのでtrait(形質)を片親だけが持っている場合は発症しません。

カップル両者がtraitを持っている場合は結婚をあきらめるように忠告します。

また 1980 年から絨毛 DNA から PCR による出生前診断も行われ thalassemia と判ったときは両親は大抵中絶に応ずるそうです。これはアテネの Laikon Hospital で行われます。ギリシャは小さな国なので地方の住人はアテネに来てもらって検査するそうです。

Thalassemia の罹患率はギリシャ 7.4%、トルコ 2.1%、ブルガリア 2.5%、マケドニア 2.6%、クロアチア 0.8%で地中海周辺ではギリシャが一番多いようです。

(Hemoglobinopathies in Balkan Countries, Yesim Aydinok, Ulusal Hematoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2013, Antalya)

重症 thalassemia は輸血により正常発育しますがキレートしないと内分泌障害を起こし 10 代、20 代で死亡します。ですからキレート製剤(デスフェラル、エクジェイドなど)投与が必要です。

最善の治療は stem cell 移植であり小児ではその合併症は少ないとのこと。

また thalassemia は遺伝子治療に最適な疾患です。

Thalassemia intermedia、Hemoglobin H で輸血必要な時はキレートは必須です。Thalassemia trait は治療不要ですが配偶者のチェックが必要です。

もし配偶者の MCV が 75 以下なら精査を要します。

β thalassemia major と intermedia で fetal hemoglobin を上昇させて貧血を改善させることができるそうです。

2. 炎症による貧血

従来、炎症でなぜ小球性貧血が起こるのかよく判らなかつたのですが、2002 年から 2004 年頃、大変大きなブレイクスルーがありました。

炎症により急性相反応物質である hepcidin が肝臓で合成され、これが十二指腸で鉄吸収抑制、マクロファージからの鉄放出抑制を起こして鉄欠乏貧血を起こすことが解明されたのです。

細胞からの鉄流出は ferroportin が仲介するのですが、hepcidin は ferroportin と結合して down-regulate し、鉄が循環に入るのを抑制するのだそうです。

また炎症によりサイトカインが腎臓での erythropoietin を抑制します。

炎症による貧血の診断は現在のところ除外診断です。炎症による貧血では MCV が 70 以下になるのは稀です。

診断は貧血なのに erythropoietin が十分上昇してない、腎機能正常、鉄欠乏がない、TIBC は正常から低値、UIBC 低値などがヒントです。

将来的には hepcidin のアッセイが行われるだろうとのこと。

炎症による貧血の最も効果的な治療は炎症をなくすことです。

erythropoietin が減少しているので erythropoiesis 刺激すれば貧血は改善します。

将来的には hepcidin をブロックする手法が開発されるだろうとのこと。

3. 鉄欠乏性貧血

鉄はヘモグロビンのヘムだけでなく cytochrome や myoglobin にもあるので鉄欠乏は貧血だけでなく色々な影響があるそうです。

大変驚いたのは、貧血のない鉄欠乏患者で ferritin 50ng/ml 以下の女性で経口鉄剤を投与したところ Hb に変化がなくても疲労感が減少したというのです。

また、ferritin 15 以下、或いは鉄飽和率 (UIBC) 20% 以下の女性で鉄投与で疲労が減じたそうです。

ですから疲労感を訴える女性は貧血がなくても ferritin が 50 以下だったら鉄剤を投与するとよいのかもしれない。

「Nonanemic iron deficiency は有害 (detrimental) である」ことを覚える必要があります。

女性は生理で鉄欠乏リスクが高く平均 1-3 mg/日の鉄ロスがあります。

1967 年、健康女子大生の 25% が骨髄の鉄貯蔵がなく 33% は減少していたとのこと。

妊娠で鉄必要量は増加し妊娠末期で 6 mg/日になります。

また運動選手も鉄欠乏リスクが高いそうです。

なんと運動で炎症が起こり exercise-induced inflammation と言い、hepcidin が上昇するというのです。

運動で溶血すると尿中に鉄が排泄されます。

また肥満患者は hepcidin が上昇し貧血おこすことがあります。

鉄吸収は十二指腸で起こりますからここをバイパスするような手術は鉄欠乏を起こします。

また肥満者で行う bariatric surgery も鉄欠乏貧血を起こします。

鉄欠乏性貧血診断は ferritin が最も効率的かつ安上がりだそうです。

その他のマーカーとしては、鉄欠乏で MCV が低下しますが肝疾患があるとマスクされるし、血清鉄は炎症による貧血でも低くなるし鉄剤投与で上昇します。

TIBC は鉄欠乏で上昇しますが炎症、加齢、低栄養で低下します。

UIBC は鉄欠乏、炎症でも低下します。骨髄の鉄染色が鉄欠乏に一番正確ですが侵襲的すぎます。

Ferritin が 15ng/milliliter 以下は鉄欠乏に特異的だそうです。

Ferritin が 100 以上あれば鉄欠乏は否定できます。鉄欠乏で ferritin が 100 以上になるのは稀だからです。

Guyatt によると炎症のない場合、ferritin 40 までは鉄欠乏の陽性尤度比 LR(+) だそうです。

炎症のある場合は、ferritin mRNA の合成が高まり ferritin は増加します。炎症があれば ferritin 70 まで鉄欠乏の LR(+) です。

Ferritin は 15 と 100 を覚えておけばよさそうです。「15 以下で鉄欠乏確定、100 以上で否定」です。

「炎症がある場合は 70 くらいまで鉄欠乏かも」ということです。

新たなマーカーとして Transmembrane protease serine 6 (TMPRSS6) というのが鉄欠乏を起こすキーとなる iron-sensing protein で将来使われるようになるかもとのことです。

治療は、米国の鉄剤がいくつか載っていましたが国内とかなり製剤が異なるので省略します。

鉄は肉と一緒に取ると鉄吸収が増すそうです。

カルシウムと fiber は鉄吸収減少させますが VC で対抗できるそうです。

茶は鉄吸収を 90%減らします。 コーヒーも阻害しますが茶ほどでないそうです。

国内でも昔は鉄とお茶と一緒に取るなどと言われていましたが最近では否定されたと小生思っていました。

Up to Date を調べましたがお茶のことは書いてありません。

Dynamed には茶は摂るなど書いてありました。実際の所はどうなのでしょう？

という訳で、この総説では茶とコーヒーを避け VC500mg/日併用、肉と一緒に鉄を摂れとのことです。

鉄剤投与で reticulocyte が 1 週で増加し、hemoglobin は 2 週までに上昇してきます。

鉄剤が胃痛や便秘起こす時は量を減らします。

経口剤で十分な反応がない時は鉄の静注を行います。

最後に、この総説で覚えて頂きたい最重要点 8 つの怒涛の反復です！

- β thalassemia minor は Hb10 から 13、MCV65-75、RBC は増加。
- β thalassemia は免電で HbA2 ($\alpha 2\delta 2$)が増加する。
- 炎症により肝の hepcidin が十二指腸の鉄吸収抑え貯蔵鉄放出抑制。
- Nonanemic iron deficiency あり ferritin50 以下で鉄投与で疲労改善。
- 鉄欠乏性貧血診断は ferritin が最も効率的かつ安上がり。
- ferritin15 以下で鉄欠乏確定、100 以上で否定。
- 鉄吸収は茶、コーヒーで減少、VC・肉併用で増加
- TMPRSS6 は iron-sensing protein で鉄欠乏のマーカーとなるかも

NEJM 総説「小球性貧血」要点は以下の 50 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM 総説「小球性貧血」要点

Thalassemia

1. α thalassemia はアフリカ、地中海周辺、東南アジアで多い。
2. HemoglobinH は α 鎖 3 本欠損、Hemoglobin Bart's は α 鎖 4 本欠損
3. Hemoglobi H と Bart's は地中海域と東南アジアのみ。
4. α thalassemia は電気泳動で判らず小球性で貧血軽度で鉄欠乏なし。
5. HbH(β 鎖の tetramer)は免疫電気泳動と高度の小球性貧血。

6. β thalassemia は地中海周辺と東南アジアに多い
7. homozygous で少し β 鎖産生できる時 thalassemia intermediate という。
8. β thalassemia、HbE では target cell 見られる。
9. β thalassemia minor は Hb10 から 13、MCV65-75 が多い。
10. β thalassemia は免電で HbA2 ($\alpha 2\delta 2$)が増加する。

11. 輸血で正常発育するがキレートしないと内分泌障害で 10 代、20 代で死亡
12. 最善の治療は stem cell 移植、小児では合併症少ない。
13. Thalassemia trait は治療不要だが配偶者のチェック必要。
14. 配偶者の MCV が 75 以下なら要精査。

Anemia of Inflammation

15. 炎症サイトカインで erythropoietin 減少、RBC で鉄欠乏が起こる。
16. 急性相反応物質 hepcidin で鉄吸収減少、貯蔵鉄の鉄放出抑制起こる。
17. Hepcidin は ferroportin と結合し鉄が循環にはいるのを抑制する。
18. 炎症による貧血で MCV70 以下は稀。
19. 炎症による貧血は除外診断

20. 貧血なのに erythropoietin が上昇しない、腎機能正常、鉄欠乏がない。
21. UIBC 低く、TIBC 低いか正常
22. 将来的には hepcidin のアッセイで診断
23. 最も効果的治療は炎症をなくすこと
24. erythropoietin が減少しており erythropoiesis 刺激すれば増える。
25. 将来的には hepcidin をブロックすれば貧血改善。

Iron Deficiency

26. ferritin50 以下で鉄剤投与すると貧血なくても疲労感が減少した。
27. ferritin15 以下、鉄飽和率 20%以下女性で鉄投与で疲労が減じた。
28. Nonanemic iron deficiency は有害である。
29. 運動選手は鉄欠乏リスクが高い。
30. 運動で炎症が起こり(exercise-induced inflammation) hepcidin 上昇。

31. 肥満患者は hepcidin 上昇し貧血おこすことあり。
32. 鉄吸収は十二指腸なのでここをバイパスする手術は鉄欠乏起こす。
33. bariatric surgery (肥満者手術)は鉄欠乏を起こす。
34. 鉄欠乏性貧血診断は ferritin が最も効率的かつ安上がり。
35. ferritin15 以下で鉄欠乏確定、100 以上で否定

36. 炎症がある場合は ferritin 70 くらいまで鉄欠乏かも
37. 鉄欠乏で MCV 低下するが肝疾患があるとマスクされる。
38. 血清鉄は炎症による貧血でも低く鉄剤投与で上昇する。
39. TIBC は鉄欠乏で上昇するが炎症、加齢、低栄養で低下
40. UIBC は鉄欠乏、炎症でも低下する。

41. 鉄欠乏で soluble transferrin receptor 上昇し炎症に影響を受けない。
42. Ferritin は炎症で合成増加
43. 鉄欠乏で ferritin が 100 以上は稀。
44. 鉄欠乏は月経、GItract 精査
45. 鉄吸収は茶、コーヒーで減少、VC・肉併用で増加

46. カルシウムと fiber は鉄吸収減少させるが VC で対抗できる。
47. reticulocyte は 1 週で増加、hemoglobin は 2 週までに上昇。
48. 鉄剤が胃痛や便秘起こす時は量減らせ。
49. 経口剤で十分な反応がない時静注使用
50. Transmembrane protease serine 6 (TMPRSS6) は鉄 iron-sensing protein で鉄欠乏のマーカ
ーとなるかも