

教育講演 5

貧血をめぐる最近の話題

[教育講演5]

貧血をめぐる最近の話題

張替秀郎

東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野

貧血は男性で13g/dL、女性で12g/dL未満と定義される。貧血をきたす疾患は多岐にわたり、患者数は極めて多い。鉄剤やビタミンの投与で治癒し得る貧血から血液専門医の治療が必要な貧血まで、血液疾患による貧血から全身性疾患による貧血まで、貧血の頻度・患者層・治療はさまざまである。この中で血液専門医の治療が必要な貧血はごく一部であり、むしろ血液内科以外の診療科が見る貧血の方が圧倒的に多い。たとえば、栄養性貧血、腎性貧血、炎症性貧血、甲状腺機能低下症や肝疾患に伴う貧血、消化器・婦人科がんによる貧血は、血液内科以外の診療科が見る貧血であり、その数の多さは容易に想像できる。

貧血の中で最も頻度が高い鉄欠乏性貧血は、通常血液専門医以外が診ることが多い貧血である。鉄欠乏状態が続くと、まず貯蔵鉄が減少し、次に血清鉄、最終的にヘモグロビン鉄が減少し貧血の発症に至る。鉄欠乏の主たる原因として、不十分な摂取、需要の増大、生理的・病的喪失があげられるが、中でも成長期の青少年や妊産婦、月経がある女性は鉄欠乏性貧血発症のリスクが高い。閉経前の月経を有する成人女性は、潜在的鉄欠乏にとどまらず10～20%が鉄欠乏性貧血を発症している。献血の実績データを見てみると、2015年から2017年の3年間で、献血を申し込んだ約553万人の女性のうち98万人強が血色素不足で献血ができていない（図1）。その比率は約18パーセントに上り、この数字は鉄欠乏性貧血の有病率に近似するものと考えられる。したがって、鉄不足が顕在化しやすい成長期の青少年、閉経前の女性や妊娠中の女性においては意識的に多くの鉄を摂取する必要がある。一方で、成人男性や閉経後の女性は生理的な鉄不足の要因を有さないため、

鉄欠乏性貧血が認められた場合は、消化管出血などの病的出血を疑わなければならない。また、鉄は赤血球のヘモグロビンだけでなく、すべての細胞に必要な元素であることから鉄不足は貧血以外の症状の発現をもたらす。舌炎や粘膜萎縮による嚥下障害（Plummer-Vinson症候群）、異食症、爪の菲薄化などによるスプーン爪などが知られている。また、レストレスレッグ症候群（足むずむず症候群）はその合成に鉄を必要とするドーパミンの不足が関連していると考えられている。ただし、貧血がない潜在的鉄欠乏状態でこれらの症状のみが顕在化することはまれと考えられる。鉄欠乏性貧血に対しては通常経口鉄剤が用いられる。経口鉄剤には50mg～100mgの鉄が含まれているため、鉄の吸収量を考慮すると十分な量の鉄が投与されることになる。経口鉄剤が不耐容の場合には静注鉄剤が用いられるが、頻回の注射を必要とすることが多く継続が難しい場合が少なくなかった。これに対し高用量の鉄を含有する新たな静注製剤が今年度保険承認され、静注鉄剤の投与がより簡便になると思われる。

感染症や炎症疾患に伴う慢性炎症による貧血も日常的によく見られる貧血である。この炎症性貧血の発症機序については、体内の鉄代謝が明らかになることにより分子レベルで理解できるようになった。腸管から吸収された鉄もしくはマクロファージから供給される再利用鉄は共通の鉄トランスポーターであるフェロポーチンにより血管腔へと放出される。このフェロポーチンの発現量を負に調節している分子が肝臓から分泌されるヘプシジンである。ヘプシジンは、フェロポーチンを細胞内リソソームへ誘導し、分解を促進させる機能を有する。したがって、ヘプシジンの分泌量が増

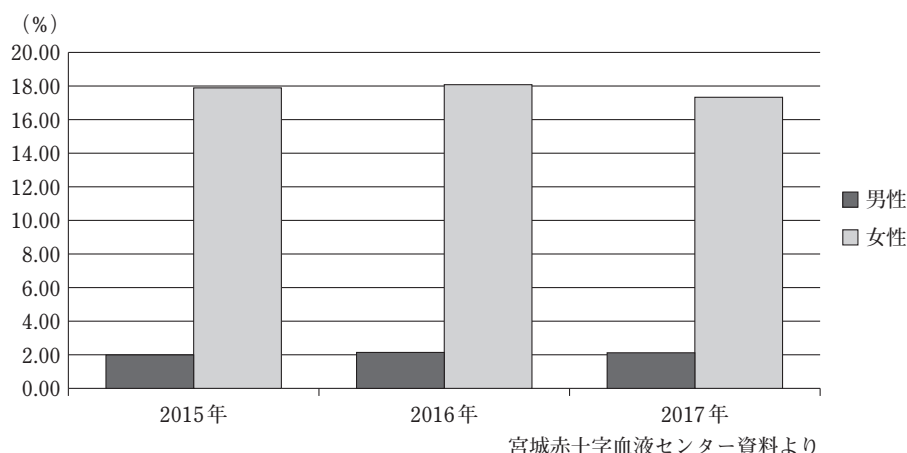


図1 低比重(低血色素)により献血できなかった献血申込者の推移

加するとフェロポーチンの発現量が低下し、腸管からの鉄の吸収やマクロファージからの鉄の放出が減少し利用できる鉄量が低下する。逆に、ヘプシジンの分泌量が減少するとフェロポーチンの発現量が亢進し、腸管からの鉄の吸収やマクロファージからの鉄の放出が増加し、利用できる鉄量が増加する。いわば、フェロポーチンが成体の鉄のゲートであり、ヘプシジンはゲートを閉めるゲートキーパーといえる。ヘプシジンの発現は、生体内の鉄飽和度、赤血球造血、酸素分圧など、鉄の需要にかかわる複数の要因によって変化するが、その要因の一つが炎症である。慢性炎症によって血中濃度が上昇するIL-6などの炎症性サイトカインは肝臓からのヘプシジンの分泌を誘導するため、結果的にマクロファージからの再利用鉄の放出や鉄吸収が抑えられる。細菌などの病原微生物は増殖に鉄を必要とするため、ヘプシジンの分泌を上昇させ細菌が利用できる鉄量を制限することは、感染症などに対する生体防御としては正の作用を有するが、長期的に続くと赤血球造血に利用できる鉄量が低下するため、貧血の発症という負の効果をもたらすことになる。

一方で、造血不全症や造血器腫瘍による貧血は患者数は少ないものの、難治であり血液内科医による専門的な治療を要する。一般的にこれらの血

液疾患による貧血は、貧血のみならず白血球や血小板の異常も伴うことから、スムーズに血液専門医に紹介されることが多いが、貧血のみの場合は見逃される場合もある。多発性骨髄腫は高齢者に多い造血器腫瘍であるが、主症状として溶骨性病変を呈する。本疾患は高齢者に多いことから症状が骨粗鬆症によるものと診断されやすく、また本疾患の貧血は白血球や血小板の異常を伴わないことも少なくないため、診断に至るまで時間を要することがある。多発性骨髄腫については近年非常に多数の治療薬が開発されており、的確な診断を得ることが診療上重要である。また、難治性貧血の代表である再生不良性貧血についても、トロンボポエチン受容体作動薬が新たな治療法として加わり、治療成績の向上が期待されている。この他、同様に高齢者に多い骨髄異形成症候群については、ゲノム解析による発症機序の解明がなされつつあり、また得られた遺伝子異常をもとにした新たな診断基準の確立が進んでいる。興味深いことに、健常人においても骨髄異形成症候群でみられるゲノム変異が極めて低頻度ながら認められることが明らかとなった。このクローナル造血は加齢とともに増加すること、このクローナル造血が認められる健常人では造血器腫瘍や動脈硬化性疾患のリスクが高いことが示されている。