

症例報告

鉄剤不応性貧血と子宮内胎児発育不全を契機に
 血色素異常症（ヘモグロビン E 症）の診断に至った一例

牧尉太¹⁾ 新井隆成¹⁾ 伊達岡要²⁾ 吉岡哲也²⁾ 藤岡洋介²⁾ 宮坂麻由子²⁾ 安田豊¹⁾

¹⁾ 恵寿総合病院 家族みんなの医療センター 産婦人科 ²⁾ 同家庭医療科

【要約】

今回我々は、鉄剤不応性貧血を認めるラオス人妊婦において、子宮内胎児発育不全（Fetal Growth Restriction, 以下 FGR と略す）の精査を契機に血色素異常症を疑い、遺伝子診断に至った症例を経験した。

【症例】32歳，ラオス人妊婦。2経妊1経産。前回妊娠は、無脳児にて人工中絶施行。妊娠初期検査にて Hb 10.5 g/dl, MCV 58.3 fl, RBC 506×10⁴/μl と小球性低色素性貧血が認められ、家庭医療科で妊婦健診中、鉄剤反復処方を受けた。妊娠19週当科紹介、FGR (-1.7SD) が認められた。妊娠25週時、鉄剤不応性貧血を認め、FGR 原因検索のために行った HbA1c 測定で異常低値。溶血性貧血鑑別のために行った間接 Coombs 試験で陽性、赤血球塗抹標本で target cell が認められた。さらに HbF 測定で異常高値を認めたため、血色素異常症合併妊娠を強く疑い、妊娠25週時に精査入院となった。グリコヘモグロビン解析で HbA2, HbF が正常型の集積とは明らかに異なる分布を認め、血色素異常症と診断し、HbE 症が疑われた。その際母児の重症化が起ころうる HbE 症及びβサラセミア症の合併が心配されたが、入院後、安静管理にて胎児推定体重は-1.1SD 程度まで改善し、母体の Hb 値も改善が認められたため妊娠29週時に退院となった。妊娠40週4日経膈分娩にて女兒出生。出生体重は2584g(10パーセントイル以下)、アプガールスコア10/10(1分/5分)であった。分娩後に行われた遺伝子検査により HbE 症ホモ接合体と診断された。

近年、国際結婚率の増加によって、本症を認める機会が増える可能性が示唆され、本例において診断の過程で行った HbF 検査が、遺伝子診断を待たずに本症を疑う一助となることが示唆された。

Key Words : ヘモグロビン E 症 (HbE 症), 子宮内胎児発育不全 (Fetal Growth Restriction, FGR)
 血色素異常症

【はじめに】

血色素異常症はサラセミア(thalassemia, 以下 Thal と略す)を初めとして、遺伝性ヘモグロビン合成異常によって小球性貧血を引き起こす疾患であり、確定診断は遺伝子診断により行われる。近年、国際結婚率が増加し本症を認める機会が増える可能性が示唆される。血色素異常症には様々な型が存在し、母児の重症化症例も報告されている。非妊娠時無症状であることが多く、本症のように妊娠を契機に健診時に診断されることも多い。妊娠後は母体のリス

クとして、重症貧血、肝脾腫の増悪、鉄剤の過剰投与による心筋障害、うっ血性心不全、羊水過多または過少、早産、妊娠高血圧症候群、そして帝王切開率の上昇¹⁾などが挙げられる。また、胎児のリスクとして、流産、子宮内胎児発育不全、胎児水腫、そして子宮内胎児死亡などが挙げられる。HbE 症も東南アジアで有名な血色素異常症であるが²⁾、本邦においては、HbE 症とβ-Thal の合併による母児双方の重症増悪例の報告を認める³⁾。このようなリスクに留意するためには、妊娠早期に診断に至ることが

重要となる。今回我々は、鉄剤不応性貧血を認めるラオス人妊婦において、子宮内胎児発育不全 (Fetal Growth Restriction, 以下 FGR と略す) の精査を契機に血色素異常症を疑い、遺伝子診断に至った症例を経験した。血色素異常症を合併した妊婦の診断過程に関連した報告は、著者らが渉猟した限りでは認められなかった。本症例では、今回施行した諸検査が、本症を疑う一助となることが示唆されたので、本症診断の留意点と詳細に関して文献的考察を含め報告する。

【症例】

症例：32歳 ラオス人妊婦。身長 154 cm, 妊娠前体重 45.0 kg (BMI 18.9), 夫は日本人。

職業：調理師 (旅館勤務)

妊娠・分娩歴：2 経妊 1 経産。初産 3000g 以上 (詳細不明)。第一子の妊娠分娩経過において特記すべき事項なし。二回目妊娠時、無脳児と判明し、妊娠中期に人工妊娠中絶。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

月経歴：初経 13 歳, 周期 32 日型, 整

内服歴：葉酸, 総合ビタミン剤 (ネイチャーメイド®)。

現病歴：

[外来時妊娠経過]

無月経を来たし、市販の妊娠検査薬にて陽性であったため当院家庭医療科を受診した。同日正常妊娠と判明し、妊娠初期より家庭医療科で通常妊婦健診を受けていた。初期検査 (表 1) にて Hb 10.5 g/dl, MCV 58.3 fl, RBC 506×10⁴ /μl と小球性低色素性貧血が認められ、その後も貧血の改善が認められず、鉄剤投与 (クエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg/day) を開始した。

前回異常児既往があり、今回も推定体重は 295g(-1.19SD), 児頭大横径は 43.2mm(-1.84SD)であり FGR 傾向が認められたため、妊娠 19 週からハイリスク妊娠管理を目的に当科紹介受診となった。紹介後、鉄剤投与は同量で継続した。妊娠 22 週の Hb 値は 9.1 g/dl と改善が認められず、鉄剤を 150 mg/day に増量した。また、胎児超音波検査において胎児推定

体重は 392g(-1.7SD), 児頭大横径は 48 mm(-1.9SD) であり、小頭症傾向を伴う FGR 所見が認められた。患者の生活環境が過重労働であったこと、増悪する慢性貧血によって妊娠経過へ悪影響を与える懸念があり、休業及び自宅安静を指導し経過観察とした。妊娠 23 週に胎児超音波精査を施行したが、小頭症以外に胎児の形態学的異常は認められなかった。妊娠 24 週からは定期的な鉄剤の静注治療 (80 mg/day, 週 3 回) を行ったが、Hb 9.3g/dl, MCV 61.8 fl, RBC 419×10⁴ /μl と低下を認めたため、鉄剤不応性の貧血を強く疑った。妊娠 25 週に胎児 FGR の原因検索のために血液検査を施行した。結果を表 2 に示す (表 2)。Hb 値は 8.4g/dl まで低下し、HbA1c(NGSP)は 2.7% と異常低値、間接 Coombs 試験で陽性、赤血球塗抹標本に target cell を認めた。血色素異常症を疑い、HbF の追加検査を施行した。HbF は 14.9% (正常値 1%未満) と異常高値を示し、ヘモグロビン分画においても同様に HbA2, HbF は異常高値を示した。その他の FGR 関連検査の結果において、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, 以下 CMV と略す) IgM 抗体陽性が認められた。以上から、血色素異常症合併妊娠及び TORCH 症候群の中の CMV 感染症を疑い、嚴重経過観察のため、妊娠 25 週に入院管理となった。

[入院後経過]

血色素異常症を診断する為、患者及び家族の同意を得て、グリコヘモグロビン解析を施行した。解析上、HbA2, HbF において正常型の集積とは明らかに異なる分布を認め、表 3 の結果により血色素異常症と診断され (表 3), HbE 症ホモ接合体が最も疑われたが、β-Thal の合併を有することがあり、その場合は母児の重症化が起りうるため、嚴重な管理を行った。しかし、入院後血清 Fe 値は正常のため鉄剤の投与は一切行わず、Hb 値は妊娠 28 週で 9.0 g/dl と上昇傾向を認めた。FGR については、入院安静で経過観察とすると、推定体重は入院前の -1.8SD~-1.5SD 程度の計測値から -1.3SD~-1.1SD 程度の計測値に改善した。遺伝子診断による確定診断についても患者及び夫に実施を勧めたが、この時点では同意が得られず、また重症化も認められなかったため、

表 1 妊婦 10 週時初回健診時採血所見

異常値は下線で示した。

末梢血		生化学		感染症	
WBC	6700/μl	グルコース	88	HIV (CLIA法)	陰性
RBC	506×10 ⁴ /μl	尿検査		HTLV-1	陰性
Hb	<u>10.5g/dl</u>	糖定性	陰性	RPR	陰性
Ht	<u>29.5%</u>	蛋白定性	陰性	HBS-Ag (CLIA法)	陰性
Plt	20.3×10 ⁴ /μl	ケトン体定性	陰性	HCV抗体 (CLIA法)	陰性
MCV	<u>58.3fl</u>			風疹/HI	32倍
MCH	<u>20.8pg</u>	血液型 (Rh)	A型 (Rh+)		
MCHC	35.6%	不規則抗体	陰性		

表 2 妊婦 24 週時 FGR 精査時採血所見

異常値は下線で示した。

末梢血		生化学		貧血精査		Hb分画	
WBC	6910/μl	TP	6.5g/dl	Fe	<u>216 μg/dl</u>	HbA	8%
RBC	<u>376×10⁴/μl</u>	Alb	3.3g/dl	UIBC	<u>92 μg/dl</u>	HbA2	59%
Hb	<u>8.4g/dl</u>	D-Bil	0.12mg/dl	フェリチン	<u>316.2ng/dl</u>	HbF	33%
Ht	<u>23.1%</u>	AST	17U/l	葉酸	<u>22.2ng/ml</u>	検鏡所見	target cell
Plt	15.6×10 ⁴ /μl	ALT	11U/l	ビタミンB12	372pg/ml	免疫関連精査	
MCV	<u>60.6fl</u>	γ-GTP	8U/l	トランスフェリン	254mg/dl	LA/DR	1.1RATIO
MCH	<u>22.2pg</u>	LDH	187U/l	HbF	<u>14.9%</u>	抗CL抗体IgG	<1U/ml
MCHC	36.4%	Glu	117mg/dl	AFP	225.9ng/ml	抗DNA抗体	2.8IU/ml
Retic	7.4×10 ⁴ /μl	HbA1c (NGSP)	2.7%	間接ケームス試験	陽性	感染症	
凝固系		GA	15.3%	不規則抗体	抗Lea (低温性)	TORCH	CMV-IgM陽性
D-dimmer	1.8μg/ml	BUN	10.1mg/dl	内分泌検査		パルボウイルス	陰性
AT-III	105%	Cr	0.42mg/dl	TSH	1.67 μIU/m		
		UA	3.2mg/dl	F-T3	2.00pg/ml		
				F-T4	0.98ng/ml		

遺伝子診断は行わなかった。妊娠 29 週で退院とし、外来での経過観察となった。

[退院後経過]

退院後も鉄剤投与を行わず、初回健診で Hb 9.1 g/dl、その後は Hb 9.6 g/dl まで改善を認めた。胎児推定体重は-1.3SD~-1.1SD 程度の推移で成長が認められた。妊娠 40 週 3 日に計画分娩目的に入院し、プロスタグランジン E2 製剤内服による陣痛誘発を行い、妊娠 40 週 4 日経膈分娩で 2584 g (10 パーセント以下)の女児を出生した。アプガールスコアは 10/10 (1 分/5 分) と良好であった。身長 47 cm (新生児平均値±2.0SD : 49.7±3.6 cm)、頭位 32.5 cm (同 33.5±2.5 cm)、胸囲 29 cm であった。在胎期間別出生時体格標準値では-1.8SD と算出された。胎盤は 16 cm×15 cm×2 cm で重量は 451 g であった。臍帯長は 48 cm で直径 1 cm、羊膜に異常所見は認め

られなかった。胎盤、臍帯病理所見では、一部臍帯が 2 動脈 2 静脈構造を呈していた。新生児は、臍帯血 Hb 値が 10.2 g/dl と低値であったが、日齢 6 の児 Hb 値は 16.3 g/dl であった。母体 Hb 値は分娩直前 9.3 g/dl、産後 4 日目 9.4 g/dl と低下を認めず、母児共に産後 6 日目に退院となった。1 ヶ月健診時の母体 Hb 値は 10.4 g/dl であった。なお、図 1 に分娩に至るまでの Hb 値と推定体重の推移を示した(図 1)。

分娩後、患者及び夫の同意の上母体の遺伝子検査を施行した。β-globin 遺伝子のシーケンシングを行ったところ、26 番コドンの変異が確認できたため、HbE 症と判明した。Real time PCR を用いた β-globin 遺伝子の追加定量検査を行い、β-globin 遺伝子に欠失がないことが判明し、HbE 症のホモ接合体と確定診断された。患者の β-globin 遺伝子のシーケンシングの結果を図 2 に示した(図 2)。なお、児に関

表3 グリコヘモグロビン解析検査結果

HbA₂ の分布をみる電気泳動検査では、参考値ながら異常集積を認めた(*異常バンドが混在するため)。また IEF 泳動でも HbA₂ の異常集積を認めた。黒枠で囲まれた部分が異常値及び、陽性であるため血色素異常症と診断された。

略語 HbF : 胎児ヘモグロビン, GLT₅₀ : グリセロール溶血時間サラセミア検査, Isopropanol Test : Hb の不安定性をみる検査, HbH Inclusion Body : α -thal の特徴所見, Band3 : HS (遺伝性球状赤血球症) の検査

検査項目	検査結果	参考基準値	単位
HbF	12.8	1.0 以下(成人)	%
HbA ₂ *	79.5	2~3.5	%
Isopropanol Test	15分 陽性	陰性	
GLT ₅₀	86	22~55	秒
HbH Inclusion Body	陰性	陰性	
Isoelectric Focusing(図1)	陽性	陰性	
Band3	55.2	47.4~60.4	

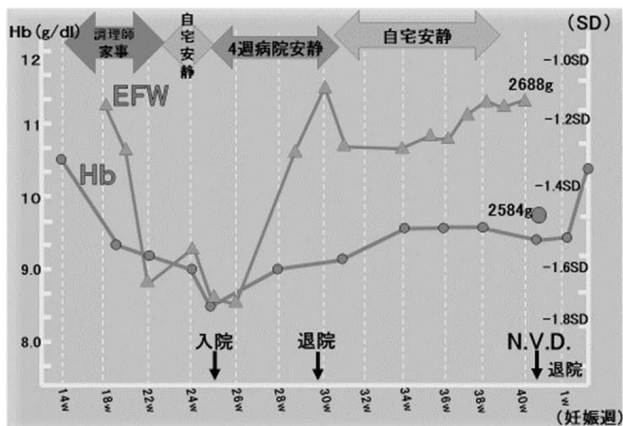


図1 分娩に至るまでのHb値と推定体重の経過

Hb 値, 推定体重の詳細は本文に記載の通りである。

略語 EFW : 超音波胎児推定体重,

N.V.D. : normal vaginal delivery

しては現状経過良好であり HbE 症の精査は行われていない。

また, CMV 感染症に関しては, 胎盤病理検査で CMV 抗体の免疫染色が陽性であった。しかし, 日齢3の新生児血液検査で CMV-IgM 抗体は検出されず, その他 CMV 感染を疑う関連症状もなく, 1 ヶ月健診で光反射, 及び聴性脳幹反応は正常と診断された。3 ヶ月健診時点の児に明らかな異常は認められていない。

No. 3530
 β Codon 26 GAG (Glu) \rightarrow AAG (Lys)
 HbE

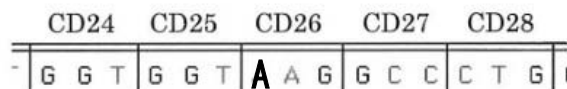


図2 遺伝子解析の結果

詳細は本文に記載の通りである。

【考察】

厚生労働省 平成 25 年(2013)人口動態統計(確定数)の概況における夫妻の国籍別にみた年次別婚姻件数⁴⁾を参照すると, 本邦の国際結婚率は2006年の6.0%(44,701/730,971)をピークに減少を認めるものの, 2013年の結婚総数(婚姻件数)の約3.2%(21,488/660,613)が国際結婚であり, 血色素異常症合併妊娠の報告が散見され始めた1980年の国際結婚率約0.9%(7,261/774,702)に比べ3倍となった。このうち, 2013年は, 日本人男性と外国人女性

との結婚が 70%を占め、その内訳で東南アジアや東アジア出身者と結婚するケースが多いことから、妻が血色素異常症である夫婦は増加し、血色素異常症合併妊娠に遭遇する機会が増える可能性が示唆される。熱帯熱マラリアが存在する地域に高頻度に見られる血色素異常症は Thal を初めとし、様々な型が存在するが、日本に移住し貧血症を示すアジア系の人から HbE 症、そして、HbE 症と β -Thal の合併症と診断される例は少なくない⁵⁾。特に、東南アジア（特に、タイ、ラオス、カンボジア、マレーシア）において観察される代表的なヘモグロビン遺伝子変異は HbE 症である²⁾。HbE 変異は HB β 遺伝子の 26 番目のアミノ酸がグルタミン酸からリシンへ置換した変異である。HbE 症に関し疾病率は、ラオスのある地域で 50%程度にのぼり、東南アジアの特異な地域となると 70%にも及ぶと報告されている^{6) 7)}。HbE 変異のホモ接合体は HbE 症を引き起こすが、重篤な症状を示さず、無症候であることが多い。一方で、高屋ら³⁾は、HbE 症に β -Thal 合併した妊娠症例において、母児双方に重症増悪所見を認める可能性があるとして報告しており、的確な時期に診断を行い、嚴重周産期管理が必要となる。

本例においては、妊娠初期に鉄欠乏性貧血と診断し、漫然と鉄剤処方を行い経過観察したことが、鑑別診断の遅れる要因となった。従来通り、Fe, UIBC, フェリチンといった指標による小球性低色素性貧血の鑑別を行う必要があった。そして、前述した血色素異常症のリスクが高い地域の妊婦に対しては、小球性貧血の鑑別に用いるサラセミア index (MCV/RBC $\times 100 < 13$ で陽性, Thal 疑い) によるスクリーニングの必要性が示唆された。HbE 症も血色素異常症でありサラセミア index が利用できるが、Thal と鉄欠乏性貧血の鑑別に関し、この index は感受性 96%、特異性 95%と良好であり診断の補助に有用と考えられる⁸⁾。本例においても妊娠初期は $58.3/506 \times 100 = 11.6 < 13$ と、Thal を疑う条件を満たしていた。しかし、当科紹介時の妊娠 19 週の血算の値では、 $61.8/419 \times 100 = 14.7 > 13$ と当てはまらず、それ以降も妊娠中にサラセミア index が陽性となることはなかった。このことから、母体の生理学的変化が乏

しい妊娠初期においてサラセミア index は有用であるが、循環血漿量が増加する妊娠中期以降においては、偽陰性を示す可能性が示唆された。

妊娠初期を過ぎサラセミア index が当てはまらない、または、母児合併症を有する貧血症例において、血色素異常症の診断の補助となるのが、HbF 測定であるかもしれない。本例では、FGR の原因精査のため、耐糖能異常の鑑別目的に行った HbA1c の異常値から HbF を調べたことが診断のきっかけとなった。鉄欠乏性貧血の場合、HbA1c は一般的に値が上昇するが、本例では異常低値と当てはまらず、HbF 測定を検査に加えた。文献的に調べると、先天性溶血性貧血や造血器腫瘍性疾患の補助検査として有用性が高い HbF 測定は、2012 年 2 月に開催された International Council for The Standardisation of Haematology (ICSH)でも Thal の診断に有用であると推奨されている⁹⁾。

以上から、血色素異常症の診断には、本例のようなリスクを認める症例では、妊娠初期の小球性貧血に際し、サラセミア index によるスクリーニングを行うことが貧血精査の前に最も大切である。仮に、陰性となった場合でも、関連した母児の異常が認められる場合には、HbF 測定を検査に加えることで血色素異常症を鑑別できる可能性が示唆された。

結果的に本例は、母児の合併症の少ない HbE 症ホモ接合体であったため、比較的良好な妊娠経過となったと考えられた。グリコヘモグロビン解析で HbE 症が強く疑われた場合には、HbE 症と β -Thal の合併である可能性を考え、合併症のリスクを未然に評価し適切な周産期管理を行うためにも、妊娠中の遺伝子診断の必要性が考慮されるだろう。その観点から、血色素異常症をもつ患者・家族に対するインフォームドコンセントと安全な周産期管理のために、妊娠初期の鑑別が重要であると考えられた。

【謝辞】

本症例の遺伝子解析にあたり精査いただいた、福山臨床検査センター臨床検査部の皆様及び、山口大学大学院医学系研究科 山城 安啓先生に深謝いたします。

この論文は2015年4月9日第67回日本産科婦人科学会学術講演会で発表した。

【参考文献】

- 1)Liang ST, Wong VC, So WW, et al :Homozygous alpha-thalassemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. Br J Obstet Gynaecol 92 : 680-684, 1985
- 2)Fucharoen S, and Winichagoon P :Haemoglobinopathies in Southeast Asia. Indian J Med Res 134 : 498-506, 2011
- 3)高屋正敏, 市川幸延, 有森 茂 : 妊娠・分娩に成功したHbE/ β^0 -thalassemiaの1例 臨床血液 31 : 1474-1477, 1990
- 4)厚生労働省 平成 25 年(2013)人口動態統計(確定数)の概況, 上巻, 婚姻, 第9-18表 : 夫妻の国籍別にみた年次別婚姻件数
- 5)Takarabe D, Kishimoto M, Tanaka T, et al : Hemoglobin variant HbE found in two South Asian diabetic patients. Intern Med 48 : 1397-1401, 2009
- 6)Win N, Harano T, Harano K, et al : A wider molecular spectrum of beta-thalassemia in Myanmar. Br J Haematol 117 : 988-992, 2002
- 7)Fucharoen G, Fucharoen S, Sanchaisuriya K, et al : Frequency distribution and haplotypic heterogeneity of β^E -globin gene among eight minority groups of northeast Thailand. Hum Hered 53: 18-22, 2002
- 8)Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, et al : A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. Pak J Biol Sci 12 : 473-475, 2009
- 9) Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, et al : ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin F. International Journal of Laboratory Hematology 34: 14-20, 2012