

—臨床および実験報告—

Heinz 小体の出現を伴う一過性溶血発作を呈した 極低出生体重児 10 例の経験

熊坂 栄¹ 島 義雄¹ 中島 瑞恵¹ 右田 真²¹葛飾赤十字産院新生児科, 東京²日本医科大学大学院医学研究科小児医学

Acute Hemolytic Anemia in Very Low Birth Weight Infants: A Series of Cases

Sakae Kumasaka¹, Yoshio Shima¹, Mizue Nakajima¹ and Makoto Migita²¹Department of Neonatology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, Tokyo²Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We report on 10 premature infants with acute hemolytic anemia and Heinz bodies treated from 1999 to 2007 and discuss their clinical characteristics. All patients were very low birth weight infants (mean gestational age, 27 weeks; range, 24~30 weeks; mean birth weight, 889 g; range, 598~1,412 g), and hemolytic anemia developed after cardiopulmonary adaptation had been achieved. Heinz body appeared an average of 20 days after birth (range, 11~25 days), and hemolysis persisted for an average of 9 days (range, 4~16 days) and spontaneously resolved. Hemolytic anemia and jaundice developed suddenly, during which time Heinz bodies were observed on hematologic examination. The affected infants showed refractory apnea just before the onset of hemolytic anemia.

The exact cause of these hemolytic episodes remains unclear. However, the immature antioxidant function of the red blood cell membrane against oxygen radicals was a suspected cause, because most of the infants required ventilatory managements with high concentration of supplemental oxygen.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 16-19)

Key words: very low birth weight, Heinz body, hemolytic anemia, hyperbilirubinemia, newborn

緒言

新生児期に見られる一過性溶血発作は、血液型不適合、遺伝性球状赤血球症、赤血球酵素異常症、異常ヘモグロビン症を原因とすることが多い¹。しかし、近

年、低出生体重児を中心に、これらの明らかな原因がないにもかかわらず、生後2~3週前後で一過性溶血発作を来す症例が報告されるようになった。これらの症例の特徴としては、発症時の赤血球内に、酸化されたヘモグロビン変性物であるHeinz小体の出現を認める。われわれは、過去9年間に当院へ入院し、

Correspondence to Sakae Kumasaka, Department of Neonatology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, 5-11-12 Tateishi, Katsushika-ku, Tokyo 124-0012, Japan

E-mail: kumasaka@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 各症例の背景

症例	在胎週数(週)	性別	出生体重(g)	基礎疾患	発症時の投与薬	発症時の呼吸管理
1	25	F	724	—	aminophylline	IMV
2	24	M	598	—	—	IMV
3	26	M	918	—	—	—
4	30	F	1,412	—	—	—
5	29	M	1,412	—	—	—
6	27	F	978	PDA	—	—
7	29	F	1,248	RDS, PDA	aminophylline	n-DPAP
8	27	M	860	RDS, PDA	aminophylline	—
9	25	M	853	RDS	doxapram	—
10	25	F	652	RDS	doxapram	n-DPAP

PDA : patent ductus arteriosus, RDS : respiratory distress syndrome, IMV : intermittent mandatory ventilation, n-DPAP : nasal directional positive airway pressure

Heinz 小体の出現とともに一過性溶血発作が進行した極低出生体重児を 10 例経験したので報告する。

方 法

1999 年 1 月から 2007 年 7 月の 8 年 7 カ月の間に当院新生児科に入院した、一過性溶血発作を呈し、末梢血で Heinz 小体を認めた全 10 例を対象とした。これらの性別、在胎週数、出生体重、発症前の基礎疾患、人工呼吸管理の有無、発症時の投与薬、Heinz 小体が出現した日齢、Heinz 小体を認めた期間、その時の臨床症状、全赤血球に対する Heinz 小体が出現した赤血球の割合とその最高値、Coombs test の結果、治療経過について検討した。

結 果

対象例は男児 5 例、女児 5 例で、全例早産・極低出生体重児であった。平均在胎週数 27 (24~30) 週、平均出生体重 967 (598~1,412) g で、家族歴・既往妊娠分娩歴に異常は認めなかった。発症前の基礎疾患は、呼吸窮迫症候群 4 例、無呼吸発作 4 例、動脈管開存症 3 例、一過性多呼吸 2 例であった。発症時、2 例は人工呼吸管理中で、2 例は doxapram、3 例は aminophylline が投与されていたが、抗菌薬やビタミン K および酸化作用のある鉄剤、メフェナム酸は投与されていなかった (表 1)。

Heinz 小体が出現したのは平均日齢 19 (11~25) で、平均 9 (4~16) 日間持続した (図 1)。溶血発作中の最低ヘモグロビン値は平均 6.7 (5.0~8.5) g/dL で、最高総ビリルビン値は平均 15.0 (12.5~17.4) mg/dL であった。溶血発作は、全例急性期の管理を離脱

した後の、呼吸循環動態が安定していた時期に発症し、比較的短期間で終息、その後の再発は認めなかった。10 例中 5 例では、発症と同時に数日前より頻回の無呼吸発作が見られ、精査の過程で Heinz 小体の出現に気付かれた。経過中、10 例中 3 例で、Heinz 小体の出現に合わせて低 Na 血症が見られたが、血圧の低下、尿量の低下を認めた症例はなかった。

なお 10 例中 7 例で、全赤血球に対する、Heinz 小体の出現した赤血球の割合を調べることができた。各症例ごとの最高値は平均 $53 \pm 25\%$ で、このうち 4 例では、一過性溶血発作を発症した 2 日以内に最高値を示し、その後 5~10 日の経過で徐々に低下した。治療は、全例で光線療法を施行し、治療期間は 10 (6~16) 日間であった。症状の重症度と治療期間は相関しなかった。また、10 例中 7 例で濃厚赤血球輸血を要したが、交換輸血を行った症例はなかった (表 2)。

考 察

新生児における一過性溶血発作は、血液型不適合、遺伝性球状赤血球症、G6PD 欠損症などの赤血球酵素異常症、異常ヘモグロビン症を原因とすることが多い¹。また、水溶性ビタミン K などの酸化剤の投与²⁻⁴、消毒剤への曝露^{5,6}などの特殊な原因によるものも知られている。しかし近年、これらの明らかな原因がないにもかかわらず、特に未熟児において、生後 3 週前後で発症する一過性溶血発作の報告が散見されるようになった^{1,2,4,7-14}。これらの症例では、発症と同時に Heinz 小体の出現や、メトヘモグロビン、CO ヘモグロビンの上昇を認め、症状の軽快とともにこれらの減少または消失が見られることが特徴的である。

未熟児において、一過性溶血発作を発症する機序

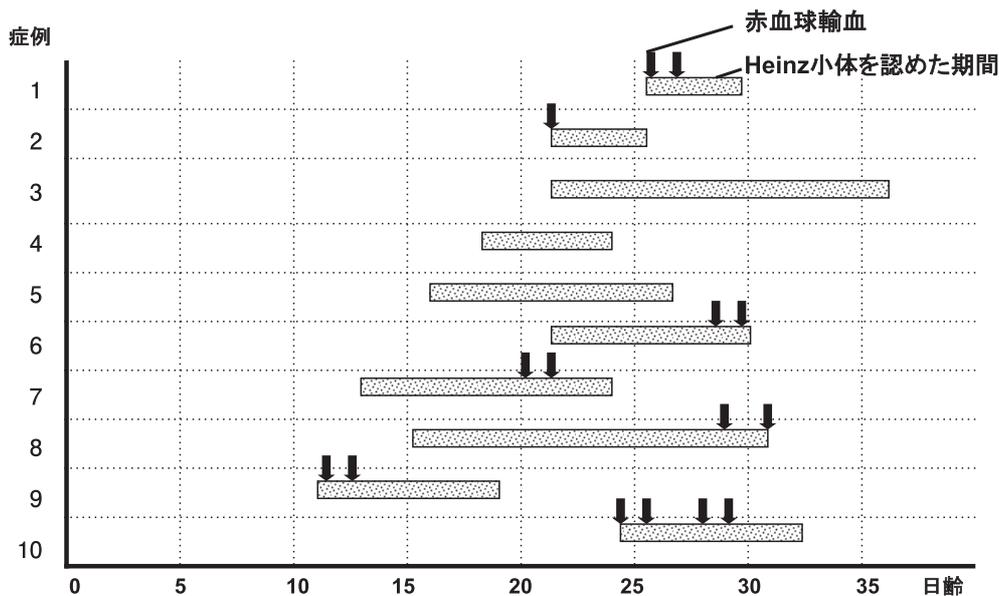


図1 溶血発作の発症時期

表2 溶血発作発症時の状態

症例	溶血発作の発症日齢(日)	Heinz小体を認めた期間(日)	ヘモグロビンの最低値 (g/dL)	総ビリルビン値の最高値 (mg/dL)	治療
1	25	4	7.6	16.2	赤血球輸血 光線療法
2	21	4	5.0	15.3	赤血球輸血 光線療法
3	21	15	6.0	12.5	光線療法
4	18	6	6.0	15.1	光線療法
5	16	11	8.0	15.1	光線療法
6	22	8	5.3	14.8	赤血球輸血 光線療法
7	13	11	5.5	15.6	赤血球輸血 光線療法
8	15	16	7.0	17.4	赤血球輸血 光線療法
9	11	8	8.3	12.8	赤血球輸血 光線療法
10	25	8	8.5	15.5	赤血球輸血 光線療法

は、以下のように考えられる。未熟児の赤血球は、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼ、メトヘモグロビンレダクターゼ、ビタミンEなどの抗酸化酵素活性が低いため^{1,2,11-15}、酸化ストレスの影響を受けやすい^{6,7}。その上、未熟児は呼吸障害の治療のため高濃度酸素へ暴露されることがあり、このほかにも何らかの原因により活性酸素種の過剰産生が生じる可能性がある^{1,11,13,15}。このような過程でヘモグロビンが過剰に酸化されてHeinz小体が生じ、赤血球が球状に変化して、血管内溶血が進行すると考えられる。このほかにも、脾機能の未熟性¹、免疫機序による赤血球の貪

食¹や、皮膚のバリア機能の未熟性により経皮的に予期せぬ化学物質へ暴露されている可能性も指摘されている¹²。

しかし、生直後ではなく、生後3週前後の比較的呼吸循環動態の安定した時期に、溶血発作が突然発症する原因は、現在のところ不明な点が多い。自験例でも、過去の報告例と同様の臨床経過をたどったが、明らかな先行因子を指摘し得なかった。

特にこの時期は、未熟児に見られる晚期循環不全の好発時期と一致しており、2つの病態の関連性が示唆される。われわれの検討では、10例中3例で、血圧

の低下は認めなかったものの、Heinz小体の出現に合わせて低Na血症を認めた。生後3週前後で、未熟児の生体環境に何らかの変化が生じている可能性が考えられる。

一過性溶血発作の発症時の臨床症状は不定のことが多く、自験例では無呼吸発作を認めたのみであった。このため、本病態が鑑別疾患に含まれていなければ、診断が遅れる可能性がある。自験例の臨床経過から、診断の契機として、以下の2つが重要であると考えられる。

1つ目は、投与酸素濃度を増加させても、パルスオキシメーターによる経皮酸素飽和度 (SpO₂) が上昇しない一方、同時に測定した血液ガス分析による動脈血酸素飽和度 (SaO₂) は100%を示し、測定上の不一致が認められることである。文献例においても、発症時に急激にSpO₂値が悪化し、無呼吸発作の増悪が見られた症例が報告されている^{2,12}。このようなSpO₂値とSaO₂値の解離は、本病態の診断契機として重要な所見であると考えられた。

2つ目は、Heinz小体は、通常のギムザ染色では染まらないが、brilliant cresyl blueや、crystal violetによって青色に染色され、円形・楕円形の顆粒として観察されることである。われわれは、血算検査時にbrilliant cresyl blueによる網状赤血球の算定を通常検査として行っている。今回の症例では、この検査にてHeinz小体の存在が判明しており、特殊染色の有用性が示唆された。

結 論

われわれが経験した症例は、急激に溶血発作と黄疸が進行したにもかかわらず、幸い交換輸血を要した症例はなかった。極低出生体重児においては、呼吸循環動態が安定していても、生後3週前後で一過性溶血発作を来すことがある。その特徴であるHeinz小体の出現と、SpO₂値とSaO₂値の解離には、十分注意する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第52回日本未熟児新生児学会・学術集会 (2007年11月, 香川) にて発表した。

文 献

1. 松本多絵, 島 義雄, 武智信幸, 川畑 建, 藤村樹里: 原因不明の急激な溶血性貧血を呈した極低出生体重児の4症例. 日本新生児学会雑誌 2002; 38: 713-717.
2. 宮園弥生, 新井順一, 宮本泰行: Heinz小体出現を伴う急激な溶血性貧血を呈した超低出生体重児の検討. 日本新生児学会雑誌 1996; 32: 442-447.
3. 中山健太郎, 伊勢 泰: Heinz小体, および, ビタミンKによる新生児赤血球障害について. 日本小児科学会雑誌 1965; 69: 1-9.
4. Ballin A, Brown EJ, Koren G, Zipursky A: Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. J Pediatr 1988; 113: 114-120.
5. Gasser C: Heinz Body Anemia and Related Phenomena. J Pediatr 1959; 54: 673-690.
6. Vitkun SA, Smith RP, French EE, Edwards WH, Watkins N: Heinz Body Hemolytic Anemia in Newborns and Failure of Laboratory Studies to Implicate a Phenolic Disinfectant. Pediatrics 1983; 71: 352-358.
7. Hurworth E, Varadi S: Heinz-Body Anemia in The Newborn. Br Med J 1957; 9: 315-318.
8. Gross RT, Bracci R, Rudolph N, Schroeder E, Kochen JA: Hydrogen Peroxide Toxicity and Detoxification in the Erythrocytes of Newborn Infants. Blood 1967; 29: 481-493.
9. Miyazono Y, Hirono A, Miyamoto Y, Miwa S: Erythrocyte Enzyme Activities in Cord Blood of Extremely Low-Birth-Weight infants. Am J Hematol 1999; 62: 88-92.
10. Gallagber PG: Disorders of Erythrocyte Metabolism and Shape. Hematologic Problems of The Neonate. In: Christensen RD (ed). 2000; pp 217-218, 381-382, W. B. Saunders, Philadelphia.
11. 大庭千明, 城所博之, 長澤真由美ほか: Heinz小体陽性新生児溶血性疾患の臨床的検討. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003; 15: 494.
12. 江頭智子, 岩永 学, 小形 勉, 松尾幸司, 高柳俊光: 生後2週目に急激な溶血性黄疸をきたした超低出生体重児の4例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 213-238.
13. 佐藤 敬, 土田 悦, 竹田津原野ほか: 生後2週目に急激な溶血性貧血をきたした超低出生体重児の1例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 700.
14. 神農英雄, 西 大介, 廣瀬悦子ほか: 急性期以後に急激な溶血性貧血を呈した極低出生体重児の2例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 508.
15. Ballin A, Brown EJ, Zipursky A: Idiopathic Heinz Body Hemolytic Anemia in Newborn Infants. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 11: 3-7.

(受付: 2010年11月4日)

(受理: 2010年12月17日)