肝硬変症の貧血とその成因

群馬大学医学部第三内科学教室（指導 前川 正教授）

吉 松 弘

STUDIES ON ANEMIA OF LIVER CIRRHOSIS

Hiroshi YOSHIMATSU

The Department of Internal Medicine Gunma University School of Medicine, Maebashi

(Director: Prof. Tadashi Maekawa)

概要 肝硬変症の貧血の成因を解明するために、同症62例を対象とし末梢血液および骨髓像の検索、赤血球寿命の測定、鉄動態の検討、血清ビタミン B_{12} および葉酸値の定量を実施した。ここにはその成績を報告すると共に、肝硬変症に続発する貧血の成因について論じた。対象62例中67.7%でHb濃度低下が認められ、貧血例の79.1%が大球性であつた。また赤血球直径の増大に逆比例し厚径が薄くなる、いわゆるthin macrocytosisに該当するものが78.3%であつた。検索した29例中9例は循環血球量の減少のない、見掛けの貧血であつた。 ^{51}Ca 法による赤血球血管内生存期間は貧血の程度に応じて、短縮する傾向が明らかであつた。対象例中顕性出血を示したものは少なく、尿潜血反応陽性例、陰性例間で赤血球生存期間に著差はなかつた。血清鉄値は正常ないし高値を示す例が多く、TIBCは減少傾向を示し、鉄欠乏型を示す例は少なかつた。血漿鉄交代(PIT)、赤血球鉄交代(RCIT)は正常ないし増加したが、赤血球寿命との間に相関関係はなかつた。血清葉酸値は正常ないし低下し、formiminoglutamic acid (FIGLu) 尿中排泄増加例がみられた。血清ビタミン B_{12} は増加例が多かつた。骨髓は細胞性で、一部で巨赤芽球をみた。また骨髓細胞中のerythropoietin responsive cell(ERC)は正常であつた。以上の成績より本症に伴われる貧血は失血による鉄欠乏を除けば、赤血球寿命の短縮が造血により、カバーし得ないことであろう。かかる相対的造血能低下の原因についても論及した。

I. 緒 言

肝臓は造血と密接な関係をもっており、肝疾患では種々の血液学的変化を認める。なかんずく肝硬変症患者では貧血を伴うことが多い。この貧血にかんしては、1900年代当初より数々の研究成績が報告されているが、なおその成因が完全に解明されているとはいひ難い。肝臓のもつ機能の多様性から肝硬変症でみられる貧血の成因は多岐であつて、同一症例においても病期の相違により、貧

血の各種発現要因の比重が変化することが当然予想される。著者等は、貧血を伴う各種疾病患者の造血能を検討してきた。今回これら研究の一環として、肝硬変症に伴われる貧血を対象として検索したのでその成績を総括して報告すると共に、これの結果に基づき、貧血の発現機序について論及したい。

II. 対象および方法

対象は昭和29年より、昭和47年まで、群馬大学医学部付属病院第二内科に入院、または外来受診した肝硬変症98例中、糖尿病（食事療法のみでコ

〔昭和48年12月22日受稿〕

ントロール不可能な症例), 肝癌またはその他(腎炎, 肺結核症, 悪性腫瘍等)の合併例, それぞれ11例, 11例, 14例を除いた62症例(男42, 女20)について検討した. これら症例の年齢分布は20~72才である. 肝硬変症の臨床診断根拠としたのは, 臨床症状では, 門脈圧亢進症状が明らかで, 肝機能検査で血清アルブミン減少, γ -グロブリン増加, 血清膠質反応陽性, B S Pまたはindocyanine green(ICG)の排泄遅延等肝硬変症に特有な異常を示すことである. なお27例については肝生検(14例), 剖検(13例)所見で組織学的に肝硬変像を確認した.

以上を対象として一般臨床血液学的検査の他, 赤血球の見掛けの生存期間は ^{51}Cr 標識法により, 既報の方法¹⁾に基づいて測定したferrokineticsはHuff等の方法に基づいた既報の方法²⁾によつて31例において検討した. 15例では, *Lactobacillus casei*菌株を使用し, 血清葉酸値を測定し, 10例では血清ビタミン B_{12} レベルを, *Lactobacillus leichmanii* ATCC 7830菌株をもちいて測定した. これら症例中3例では骨髓細胞をin vitroで培養し, Krantzらの方法によりヘムを抽出し, ^{59}Fe 5時間摂取率をみ, erythropoietin responsive cell(ERC)

にかんする検索を行なつた. 血清鉄測定は, Landers & Zakの変法, 総血清鉄結合能(TIBC)はPetersの方法により測定し, 一部症例は栄研化学株式会社のFe試薬キットを用いて測定した. その他4例ではhistidine 15gを負荷し, 尿中に排泄したformiminoglutamic acid(FIGLu)量を測定した.

III. 結 果

(1) 初診時末梢血液所見

(a) Hb濃度および色素指数について

Fig. 1に初診時の末梢血液所見を示した. Hb濃度が男で13 g/dl以下, 女で12 g/dl以下のものが62例中42例67.7%を占めた. 以下これを貧血例と呼ぶ. その中には2.8 g/dl, 3.7 g/dlと著しい低値を示したものもあつた. 前者は41才男の酒客で, 腹水貯留, 星状血管拡張があり, 肝硬変症に鉄欠乏を伴つた状態であつたが, 5カ月間の入院で軽快退院した. 後者は40才の男で, 腹水, 肝脾腫, 腹壁静脈怒張, 星状血管拡張を認め吐血を反復し, 入院3日目失血死した. 剖検で食道静脈瘤からの出血を確認した. 赤血球数も減少例が高率で62例中54例87.1%が, $4 \times 10^6/\text{cmm}$ 以下であつた. 赤血球平均容積(MCV), 赤血球平均直径

Fig. 1. Results of the blood counting on the first visit.

Fig. 2. Interaction of various indexes of erythrocyte.

(MCD) および厚径 (MCT) は、図右側に示した。MCV が $94\text{c}\mu$ 以上の例は 73.7% で、 $94\sim 80\text{c}\mu$ のものが 15.8%、 $80\text{c}\mu$ 以下の小球性赤血球は 10.5% であった。平均血色素量 (MCH) が $32\mu\text{g}$ 以上が 79% で、 $28\mu\text{g}$ 以下のものは 6.4% にすぎなかった。MCD は 25 例において検討したが、平均値 (M) 土標準偏差 (SD) は $8\pm 0.38\mu$ で、 7.7μ 以上のものが 88% を占めた。MCT の $M\pm SD$ は $1.92\pm 0.21\mu$ で正常以下となった。白血球数は正常ないし減少を示した。血小板数はほとんどの症例が明らかに低値を示し、正常域に入つたものは 4 例 6.4% にすぎなかった。網状赤血球数は $5\times 10^4/\text{cmm}$ 以下の症例が約 64.1% であったが、一部の症例では $15\times 10^4/\text{cmm}$ 以上の値を示した。

(b) 赤血球の性状と貧血

前項の成績より赤血球は一般に高色素性であ

り、大球性で直径は大きいが高径は薄くなる傾向を示した。次にこれら、赤血球の形態と貧血の関係を検討した。Fig. 2 の下段には、MCH と Hb 濃度の関係を示した。図中尿潜血反応 (pyramidon 反応) 陽性は黒丸、陰性は白丸で示した。潜血反応陽性でも Hb $7.3\text{g}/\text{dl}$ 以上のものは、ほとんど正色素性または高色素性であった。なお MCH と Hb 濃度間には相関係が認められ ($p < 0.01$)、最小 2 乗法によつて求めた回帰直線は $Y = 0.67X + 26.7$ であった。Fig. 2 下段右は Wintrobe の分類に従つて貧血例の MCV と平均血色素濃度 (MCHC) との関係を検討した成績である。24 例中大球性貧血 19 例 79.1%、正球性貧血、単純性小球性貧血各 1 例 4.1%、低色素性小球性貧血 2 例 8.4% となり、大球性貧血例が多いことが明らかである。Fig. 2 上段右は MCD と MCT 間に逆相関係 ($p < 0.05$) があ

Fig. 3. Circulating blood volume.

＋9.6であることを示した。すなわち赤血球の直径が大きくなると、反比例してその厚径は薄くなる。Binghamの分類に従うと、macrocytosisでないのは24例中2例8.3%，thin macrocytosisは19例78.3%，thick macrocytosisは3例13.4%となり、彼のいうtarget macrocytosisに該当する症例はなかった。網状赤血球数とHb濃度の関連は、Fig. 2 上段左に示した。網状赤血球数は正常ない

し低値を示すものが多いが、増加例もあり、貧血の程度と網状赤血球数との間に負の相関々係 ($p < 0.05$) が認められた。回帰直線は $Y = -0.45X + 10.4$ であった。

(2) 循環血液量、血漿量と赤血球量

29例を対象として ^{51}Cr 標識法により循環血球量を求め、その値とヘマトクリット値より計算した循環血液量を体重1 kg当りとして、それぞれ基線の下および上に棒の長さで示したのがFig. 3である。左側が男、右10例が女の成績である。循環赤血球量が正常範囲にあるのに循環血液量が多く、見かけ上の貧血hemodilution anemiaに相当するものが男19例中4例21.1%，女10例中5例50%に認められた。これらの症例を加え循環血漿量の増加が対象29例中14例48.2%認められた。なおこの成績は腹水の存在は無視し、得られた結果をそのまま示してある。

(3) 赤血球生存期間

30例について ^{51}Cr 標識法により赤血球の生存期間を測定した。その成績をHb濃度に従って、Fig. 4 右上段に示した。図より明らかなる如く、赤血球寿命は正常ないし中等度に至る短縮を示し、Hb

Fig. 4. Correlation of erythrocyte survival to Hb concentration, icterus index and RCIT. The black circles represent positive occult blood in feces and an open circle negative.

濃度の低いものは短縮傾向が著明であり、両者間に相関々係 ($p < 0.01$) を認めた。回帰直線は $Y = 0.2X + 6.4$ であつた。図中黒丸は尿のpyramidon反応陽性例である。T/2が6日の症例は下血、吐血を反復した症例である。出血量の測定は行なわなかつたが、その他の症例の出血量は大きくないことは、黒丸、白丸間で赤血球生存期間に著差のないことからうかがい得る。すなわち、赤血球生存期間の短縮は主として溶血の亢進によると考えられる。Fig. 4 左は赤血球の見掛けの生存期間と黄疸指数との関係について検討した成績を示した。両者間には一定の関係はみられなかつた。

(4) 体内鉄動態

血清鉄値および総血清鉄結合能 (TIBC) は24例で測定した。その成績をFig. 5にVerloopに従つて示した。これらの値は約半数の症例が図中央のサークル、すなわち正常域に入つた。正常域に入つた症例には非貧血例が多かつた。鉄欠乏域に入つたのは貧血1例のみであつた。一般に血清鉄値の高いものには、TIBCが高い傾向がみられた。なお血清鉄値が $200 \mu\text{g/dl}$ を越え、TIBCの飽和度の高い症例でもヘモクロマトーゼの組織像は認められなかつた。Fig. 6 にはHb濃度と血清鉄、または不飽和鉄結合能(UIBC)との関連を検討した成績を示した。血清鉄のみを測定した

Fig. 5. Serum iron and TIBC.

症例も図中に示したので、Fig. 6 右には46症例の成績が記入してある。図より明らかな如く、貧血例では血清鉄値の低下傾向が認められ、 $Y = 0.028X + 7.8$ の回帰直線が得られた。しかしUIBCとHb濃度との間には、有意の相関々係はみられなかつた。

30例を対象として ^{59}Fe -globulinateを静注して、ferrokineticsを施行した。Fig. 7にその成績を示した。血漿鉄消失速度 (PID T/2) は正常または促進し、利用率は殆ど全例が正常値を示した。これらの成績は貧血の程度とも、尿潜血反応の陽性

Fig. 6. Relationship between Hb concentration and UIBC or serum iron.

Fig. 7. Results of ferrokinetics.

とも関係なかった。図中右には血漿鉄交代 (PIT), および赤血球鉄交代 (RCIT) を示した。何れも広範囲に分布したが, 正常ないし増加傾向が認められた。Fig. 7 左上段にはHb濃度とRCITの関連を検討した成績を示したが, 両者間に密接な関係は認められなかった。なおRCITと ^{51}Cr 法による赤血球の見掛けの生存期間の関係は, Fig. 4 右下段に示したが, 両者間には, 有意の相関係は認められなかった。

(5) 葉酸とビタミン B_{12}

血清葉酸値は15例で測定した。うち10例では血清ビタミン B_{12} レベルの測定を行なった。Fig. 8 にこれらの成績を示した。葉酸測定値は広範囲に分布したが, 一部症例で明らかに正常値の限界を越えて減少したことが注目される。しかし図中右下段に示したがHb濃度とは有意の相関係を認めなかった。他方血清ビタミン B_{12} は1例を除き高値を示した。

Fig. 8. Serum levels of folic acid and vitamin B_{12} .

Fig. 9. Differential count of the bone marrow smears.

なおhistidine 15g経口負荷し全日尿中に排泄されるFIGLu量を4症例において測定した結果は, 43.5mg/日, 47.8mg/日, 188.0mg/日, 38.9mg/日であった。それぞれに対応する血清葉酸値は1.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, —, 3.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Hb濃

度は13.0 g/dl, 11.4 g/dl, 8.5 g/dl, 11.4 g/dl, PID($T^{1/2}$)は62分, —, 79分, —, %RCUは100%, —, 100%, —であり, 赤血球半寿命は24.5日, —, 20.5日, —であつた. すなわちHb 8.5 g/dlの貧血症例では, 188.0mg/日とFIGLuの尿中排泄増加を認めた.

(6) 骨髓像とERC

Fig. 9に骨髓像を検討した14例の成績を示した. 図中棒の長さで細胞数を表現し, 基線の上が赤血球系で, 下へ顆粒球系およびその他の細胞を比率で示した. 棒上の数字はM/E比を示すが, 多くの例でその低下がみられた. 赤芽球増加例には塩基性の強い多染性の赤芽球が高率で, いわゆる成熟障害を思わせる骨髓所見を呈するものが認められた. intermediate形のmegaloblastが少数ではあるが, 2例に認められた. これら2例のHb濃度はそれぞれ7.9 g/dlと7.7 g/dlで, 血清葉酸値, ビタミンB₁₂値は後者でのみ測定され1.33m μ g/ml, 3.05m μ g/mlであつた.

Erythropoietin responsive cell (ERC) は3例を対象として測定したにすぎないが, Fig. 10に示した様に何れも正常範囲内の成績が得られた. ちなみにこれらの症例のHb濃度は13.0 g/dl, 13.1 g/dl, 7.7 g/dl, ⁵⁹Fe利用率は100%, —, 86%, PID($T^{1/2}$)は62分, —, 86分であつた.

(7) 経過によるHb濃度の変動

Fig. 11は対象例中死亡まで追跡し得た15例の経

Fig. 10. Response of ERC to erythropoietin.

Fig. 11. Hb changes in the course of the disease.

過によるHb濃度の変動を示した. いずれも末期に接近するに従つて減少傾向が認められた. 末期Hb値が8 g/dl以下のもの3例を含む4例は失血死であつた. Hb値8 g/dl以上のもの11例は肝不全が死因と考えられたが, うち2例では死亡直前に吐血, 下血が認められた. なおこれら症例においてHb濃度と各種肝機能検査成績との間には一定の関係が認められなかつた.

IV. 総括ならびに考案

本研究の対象例で貧血を認めたのは67.7%であつた. また肝硬変症の症例では循環血漿量の増加が古くから報告されており (Perera, 1949: その他), 肝静脈Wedge圧の上昇⁸⁾や脾腫の存在⁴⁾や脾内血管異常⁵⁾⁶⁾, 続発性アルドステロン症等が関連することが指摘されている. 脾腫を伴うhemodilution anemiaは摘脾により正常化する⁷⁾という. この様な循環赤血球量が正常で, 血漿量の増加するみかけの貧血を示したものが29例中に9例あつた. しかし肝硬変症の貧血のすべてがhemodilutionで解決出来るわけではない.

肝硬変症の貧血をWintrobeにより大球性, 正球性, 単純性小球性, 小球性低色素性に区分すると, 大球性のものが79.1%と高率を占めた. 肝硬変症患者では87%に貧血があり, 57%に大球性を示すことを最近Kilbridge⁹⁾らが報告しているし, 類似の報告はKumar⁹⁾らも行なつている. 著者の成績では, 赤血球直径の増大につれ, 厚径は却つて薄くなる傾向が認められ, Bingham (1960) のthin macrocytosisに該当する赤血球が高率を占め

た。Kumar⁹⁾らはanisocytosisは顕著でないが赤血球厚径には著明な変動があり、thin macrocytosisは25例中10例にみられたが、一方thick macrocytosisは8例あつたことを報告している。これら thin, thick, target macrocytosisの他、spur cell(Silberら1966¹⁰⁾、Smithら1964)、acanthocyte (Douglasら1968¹¹⁾)、或は消耗性凝固障害に伴つてburr cell (Grahamら¹²⁾1968)等が出現することが報告されている。今回対象とした著者の症例にはこのような奇形赤血球数は少なく、目立つた存在ではなかつた。

さて末梢赤血球数は造血と出血および溶血のバランスでさまる。これらの分析から貧血の成立機転を研究するのがerythrokineticsである。肝硬変症では副側血行路の一つである食道静脈瘤や痔核等より出血する症例が多いのみでなく、消化性潰瘍を伴い易く、出血の成因の一つとして看過出来ない。著者の対象例は検索時血液学的にsteady stateにあつたが、約7割に潜血反応(pyramidon法)が陽性であつた。大出血をおこしたのは高度のHb値低下をみた2例のみであつた。出血量を測定し得なかつたので、推定の域を出ないが、その他の症例では潜血反応で始めて出血を確認出来る程度であつた。少量の出血でも持続すれば鉄欠乏を招来するが、血清鉄低下例は4例で、TIBCがまし鉄欠乏のパターンを示したものは24例中1例にすぎなかつたことは、これらの推定を裏付ける成績と考えられる。

赤血球の血管内生存期間($T^{1/2}$)と貧血の程度は高度に有意な相関々係を示した。潜血反応が陽性例と陰性例を区別して検討しても差異がないので、赤血球寿命の短縮は溶血亢進によると考えられる。肝疾患における赤血球寿命の短縮はAshby法を用いてSchlegelら(1952)により始めて報告され、⁵¹Cr標識法によつてもCapps(1954)他多数によつて指摘されている。Subhiyah¹³⁾らは54% 9症例に赤血球寿命の短縮を認め、Sherwood¹⁴⁾も同様の報告をし、血清総ビリルビンの増加やhaptoglobinの減少が赤血球寿命短縮と平行することを

指摘している。しかし赤血球寿命の短縮の成因は明らかでない。Ashby法の成績からは赤血球外にあると考えられるが、赤血球内の異常も指摘されている。Hulme¹⁵⁾らは血清ビリルビンによる傷害赤血球が肝硬変で機能の亢進した網内系で処理されるためと考えている。spur cellをみる症例では、赤血球寿命の短縮が顕著で(Westermanら1968, Smithら1964)、この形態異常の発現には赤血球内代謝異常が考えられている。アルコール中毒者で高脂血症を伴うZieve症候群でも溶血性貧血がみられる(Blass & Dean 1966, Kuhnら1966, Balurzakら1968, Westermanら1968)。本症候群の溶血の原因としてのlysolecithin説は現在認められていない。以上肝硬変症において、赤血球内異常の可能性も推定されているが、溶血の成因の解明は将来の検討にまたねばならない。

溶血が貧血の成立に大きく寄与していることは疑いないが、正常造血の約7倍といわれる正常者の造血予備能がフルに発揮されれば、本研究の対象例で認められた程度の溶血亢進は容易にカバーされる筈である。網赤血球数の絶対値や骨髓M/E比等が造血の指標となるが、最も直接的であるのはferrokineticsの成績である。この際PIDは、総造血能と関連するが、血清鉄値によつても左右されるのでPITを求めてこれを総造血能の指標とするのは既に常識である。これに対し有効造血能の指標としてはRCITが最も良い。本研究の対象例ではPIT、RCITは何れも正常ないし増加した。この成績から造血能は正常ないし増加し、無効造血の増加は顕著でないと結論し得る。成績は記載しなかつたが一部症例で施行した体外計測の結果もこの結論を支持した。これらの症例における造血能の亢進は精々正常範囲の2~3倍程度のものが多く、かつRCITと赤血球寿命間に有意の相関がなかつた。さらに後者が貧血の程度と相関々係を示したのに対し、前者はこれを認めなかつた。以上の成績は溶血の亢進を造血が完全にカバー出来ないことが肝硬変症における貧血の成因であることを指示する。

かかる造血能の相対的減少の成因を明らかにする目的でまづ骨髓細胞のerythropoietinに対する反応性の検討を行なった。症例数は充分とはいえないがerythropoietin responsive cell(ERC)はほぼ正常に保たれていた。一方血清鉄やTIBCが典型的な鉄欠乏型を示したのは21例中1例にすぎなかった。Friedmanら(1966)は肝硬変症患者の鉄吸収増加を指摘し、類似の成績をDeller(1965) Conradら(1962), Malpas(1963)も報告している。このような成績は少量の持続性出血による鉄欠乏性貧血の発現に予防的な意義を持つものかも知れない。一方非出血例ではsecondary hemochromatosisへの進展を促す可能性もあろう。鉄薬が奏効する貧血を持つ肝硬変症患者が決してまれでないことは内科臨床医の常識である。検討した24例中でも血清鉄およびTIBC値が鉄欠乏域に入つた1例は鉄薬投与が必要であつたと思われる。しかしその他少数の血清鉄値低下例を除き、鉄欠乏が相対的造血低下の主因であるとは考え難い。

血清中の葉酸或いはビタミンB₁₂量の成績はFig. 8に示した。アルコール性肝硬変症では、葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血を伴い易いことは、すでに指摘されている(Jandl & Lear, 1956; Herbert & Zalusky, 1961; Knowllesら, 1963; Klipstein & Lindenbaum¹⁶⁾, 1965)。このような症例で葉酸欠乏状態は入院し禁酒すると、一日の食物中に50~100μg程度含有されている葉酸に反応して改善されるという。著者の対象例中に血清葉酸値の著しい低下を示したものもみられ、うち1症例はintermediate typeではあるが巨赤芽球が認められた。この症例は女でとくにアルコール中毒例ではない点が注目される。他方著者の対象例では有意な相関関係はなかつたが、Hb濃度の低いものに血清葉酸値が低いものが多い傾向があり、葉酸の低下が貧血の発現と何らかの関連をもつとの印象が得られた。一部の症例ではあるが、Wilmanns & Burgmann¹⁷⁾により指摘されているように、histidine負荷時のFIGLUの尿中排泄量の増加を認めたものがあつた。このような異常は、① 葉酸

またはdihydrofolateからの還元障害によるFH₄(tetrahydrofolate)の欠乏、またはビタミンB₁₂欠乏により5Methylterahydrofolateからの転化ブロックによるFH₄の欠乏、② FIGLUの分解に関与するformiminotransferaseおよびcyclodeaminaseの欠乏、③ 肝再生の為のFH₄の需要増大によること、が示唆されている。肝硬変症の貧血の一部はビタミンB₁₂と葉酸の併用投与で改善するというので、FIGLU排泄増加例には巨赤芽球が認められなくてもその投与が必要であらう。

血清ビタミンB₁₂量は正常か或は上昇しているとされている(Rachmilewitzら, 1956; Jonesら, 1957; Stevenson & Beand, 1959)。著者の対象例も10例中9例は高値であつた。最近のRetief¹⁸⁾らの報告では血清ビタミンB₁₂レベルのみでなく、不飽和ビタミンB₁₂結合能も中等度に増加するという。Stevenson等は⁶⁰Co標識ビタミンB₁₂を使用して検討し、ビタミンB₁₂の血清値増加は肝細胞壊死、または細胞障害の結果として、肝から放出されたためであると結論している。血清のβ-グロブリン結合性ビタミンB₁₂の組織への移行が不良とも云われているし、最近Adams & Boddy¹⁹⁾は尿中へのビタミンB₁₂排泄量の増加例が多く、ビタミンB₁₂の正常な体内代謝保持に、多量のビタミンB₁₂が必要であることを指摘しており、血清ビタミンB₁₂レベルの高さは、その代謝が正常であることを意味しない。このような葉酸およびビタミンB₁₂代謝障害は相対的造血低下の一因とならう。これらが顕著となれば巨赤芽球の出現を伴うこととなる。検索した28例中2例にintermediate typeの巨赤芽球を認めたが、慢性肝疾患でも出現することをKimber²⁰⁾らも報告しているので、肝硬変症の場合骨髓像の精査が必要である。その他肝機能不全による各種ビタミン、ホルモンあるいは蛋白質代謝を始めとする種々の物質代謝障害や、毒性物質の解毒不全、または食欲不振、門脈圧亢進による消化管粘膜浮腫にもとずく吸収不全等も相対的造血障害の成因として考えておかねばなるまい。

結 論

(1) 肝硬変症患者62例中67.7%に貧血を認め、大球性貧血が79.1%を占めた。hemodilution anemia相当の症例が29例中9例31%に認められ、また循環血漿量の増加で貧血の程度がoverestimateされる可能性のあることを指摘した。貧血は疾患の経過と共に顕著となる傾向がみられた。

(2) 血清鉄、TIBCは広範囲に分布したが、前者の低下例は比較的少なく、両者間に平行関係がみられた。明らかな鉄欠乏型を示したのは24例中1例のみであった。

(3) 赤血球寿命は ^{51}Cr 法により30例で測定し、正常ないし中等度の短縮が認められ、その短縮と末梢血中Hb濃度との間には高度に有意性のある相関々係がみられた。

(4) ferrokineticsでPIT, RCITは正常ないし正常の2~3倍程度まで亢進したが、Hb値とも又赤血球の見掛けの寿命との間にも有意の相関を認めなかつた。骨髓中のERCは正常であった。

(5) 血清葉酸量の減少、ビタミン B_{12} 量の増加例が多かつた。

(6) 骨髓所見はM/E比の低下、塩基性の強い多染性赤芽球の増加がみられた。intermediate typeの巨赤芽球が28例中2例でみられた。

(7) 以上の成績より出血量の大きくない肝硬変症の貧血は溶血亢進と、これをカバー出来ない相対的造血能低下によると結論した。

(8) 相対的造血能低下の成因について論じた。

文 献

- 1) 和田武久： ^{51}Cr 法による各種疾患の赤血球生存期間及び胃腸管内出血量について、Acta haem. Jap. 26: 598~610, 1963. —2) 神山照秋：Ferrokinetics よりみた各種貧血症に於ける造血能の研究。北関東医学, 17(2): 122~162, 1967. —3) Lieberman, F.L. & Reynold, T.B.: Plasma volume in cirrhosis of the liver: Its relation to portal hypertension, ascites, and renal failure. J. clin. Invest. 46: 1297, 1967. —4) Bowdler, A.J.: Blo-

- od volume studies in patients with splenomegaly. Transfusion 10: 171~181, 1970. —5) Garnett, E.S., Goddard, B.A., Markby, D. & Webber, C. E.: The spleen as an arteriovenous shunt. Lancet 1: 386~388, 1969. —6) Blendis, L.M., Rambauer, C. & Williams, R.: Studies on the haemodilution anaemia of splenomegaly. Europ. J. clin. Invest. 1: 54~64, 1970. —7) Weinstein, V.F., & W'srand, M.B.: Hemodilution anemia associated with simple splenic hyperplasia. Lancet 2: 218~223 1964. —8) Kilbridge, T.M. & Heller, P.: Determinants of erythrocyte size in chronic liver disease. Blood 34: 739~746, 1969. —9) Kumar, S., Dube, B. & Mehrotra, P.N.: The macrocytosis in cirrhosis of the liver. Acta Haemat. 35: 30~45, 1966. —10) Silber, R., Amorosi, E., Lhowe, J. & Kayden, H.J.: Spur-shaped erythrocytes in Laennec's cirrhosis. New Eng. J. Med. 275: 639~643, 1966. —11) Douglass, C.C., McCall, M.S. & Frenkel, E.P.: The acanthocyte in cirrhosis with hemolytic anemia. Ann. Intern. Med. 68: 390~397, 1968. —12) Grahn, E.P., Dietz, A.A., Stefani, S.S. & Donnelly, W.J.: Burr cells, hemolytic anemia and cirrhosis. Amer. J. Med. 45: 78, 1968. —13) Subhiyah, B.W. & Al-Hindawi, A.Y.: Red cell survival and splenic accumulation of radiochromium in liver cirrhosis with splenomegaly. Brit. J. Haemat. 13: 773~778, 1967. —14) Sherwood, W.C.: The recognition of hemolytic disease in patients with portal cirrhosis. Amer. J. clin. Path. 57: 618~624, 1972. —15) Hulme, R., Williamson, J.M. & Whitelaw, J.W.: Red cell survival in biliary cirrhosis. J. clin. Path. 23: 397~401. —16) Klipstein, K.A. & Lindenbaum, J.: Folate deficiency in chronic liver disease. Blood 25: 443~456, 1965. —17) Wilmanns, W. & Burgmann, T.: Formiminoglutaminsäureausscheidung bei chronischen Lebererkrankungen und ihre Bedeutung für eine Folsäure-Vitamin B_{12} -Behandlung. Klin. Wschr. 46: 625~635, 1968. —18) Retief, E.P., Vandenplas, L. & Visser, H.: Vitamin B_{12} binding proteins in liver disease. Brit. J. Haemat. 16: 231~240, 1969. —19) Adams, J.F. & Boddy, K.: Effect of renal and hepatic disease on vitamin- B_{12} metabolism. Lancet 2: 328~329, 1968. —20) Kimber, C.L., Deller, D.J. & Lander, H.: Megaloblastic and transitional megaloblastic anemia associated with chronic liver disease. Amer. J. Med. 38: 767~777, 1965.