シンポジウム 全身性疾患と造血障害

（４）赤血球破碎症候群

群馬大学医学部第三内科

小峰 光博

SYMPOSIUM ON BLOOD DISORDER IN SYSTEMIC DISEASES

(4) RED CELL FRAGMENTATION SYNDROME

Mitsuhiro OMINE, MD

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

循環環境の異常が原因となり赤血球が機械的、物理的な外力の作用によつて傷害され断裂する病態は赤血球破碎症候群と総称され、細小血管内腔の変化に基づく「細血管障害性」¹⁾²⁾と心・大血管の病変に随伴する「心・大血管性」³⁾のほかに、激しい運動に伴う「行軍ヘモグロビン尿症」に区分される。後者はほとんどが急性一過性に経過し、臨床的に問題となることは少ないが、前二者は血管内容血を主体とする溶血性貧血としての特徴を備える。ことに前者は多様な全身性の基礎病態の上に成立し、病像を形成する要因のひとつとしても無視できない。「赤血球破碎症候群」の診断は過度の溶血亢進に伴う諸徴候が認められるときになされるが、先年厚生省調査研究班が実施した全国実態調査では、新生児溶血性疾患を除く全溶血性貧血の3.8%を占め、年間発症率は100万対0.3~1.0で、概して予後不良と推定されている⁴⁾⁵⁾。しかし本症の診断にはその存在の認識が大きく関与するので、実際にはこれより高頻度にみられる可能性が考えられる。

赤血球破碎の機序は基礎となる血管内腔の病変により多様と考えられるが、本症を最も端的に特徴づける臨床的指標は赤血球形態にみる特異な異常である^{1)~3)6)~9)}。これは赤血球断片あるいは破碎赤血球と呼ばれる特異な奇形赤血球であり、末梢血塗抹標本の検鏡のみによつて検出できる点で重

要である。一般臨床の中には赤血球の破碎を招来する機序が存在しながら、明らかな溶血所見を呈するに到らないいわばサブクリニカルな病態の存在を想定することも可能である。

そこで、赤血球破碎症候群あるいはそれを窺わせる潜在的な病態に注目し、それが一般臨床の枠内でどのような位置を占めるかを中心に、主として赤血球形態の異常を通して検討した。また癌の転移に伴う本症の病態についても若干の検討を加えた。

対象と方法

1. 健常成人

健康な本学職員85人の検診時の標本を用い、対照とした。

2. ランダム抽出例

一般患者集団として群馬大病院各科から塗抹標本のオーダーが出された症例について、中央検査部血液検査室に保存された塗抹標本を重複を避けて連続的、無選択にとりだした。検討した症例数は661例で、疾患名、科目等は予め知ることなく検討し、異常例に限り、臨床病態などを遡及的に調査した。科目別には内科、小児科、放射線科の症例が488例で、全体の73.8%を占め、また入院例が200 (30.3%)、外来例が461 (69.7%)であった。

3. 疾患群別症例

特定の疾患群については関連施設の協力を得

表1. 破碎赤血球の検出頻度

症例数	検 討 症例数	3 %以上の 症例(%)
1) 健常成人	85	0(0%)
2) ランダム抽出例	661	20(3.0%)
{ 内科+小児科+放射線科	448	16(3.3%)
{ 外科を含むその他の科	173	4(2.3%)
{ 入院	200	13(6.5%)
{ 外 来	461	7(1.5%)
3) 疾患群別症例	795	123(15.5%)
心・弁膜疾患	48	2(4.2%)
腎・結合組織疾患	55	7(12.7%)
癌	176	25(14.2%)
{ 内科系	73	16(21.9%)
{ 外科系	103	9(8.7%)
DIC	30	12(40.0%)
血液疾患	290	45(15.5%)
{ 赤血球系	158	29(18.4%)
{ 白血球系	132	16(12.1%)
集中治療部症例	20	7(35.0%)
4) 赤血球破碎症候群	11	11(100%)

て、一定期間に受診・診断された症例を無作為にとりだし塗抹標本の入手できた症例を対象とした(表1)。各疾患群と症例数はそれぞれ、悪性腫瘍(癌)176例(消化管および肝胆道75, 肺28, 乳腺20, 腎・前立腺・膀胱28, 婦人科12, 頭頸部13), 心・弁膜疾患48, 腎・結合組織疾患55, 血液疾患290(赤血球系158, 白血球系132), DIC 20, 血液透析145例などである。また集中治療部で加療された20例についても検討し, 可能な例では経過を追跡した。

4. 赤血球破碎症候群と診断された症例

臨床的に本症と診断され加療された症例の病態を検討した。病型別には血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)6, 心血管性2(弁置換, VSD術後各1), 転移性癌4, 行軍ヘモグロビン尿症1などである。

5. 胃癌の播種性転移症例における赤血球破碎

上記の症例群とは別に当科で取扱った胃癌症例で, 腎疾患, 糖尿病, 血液疾患などの合併のない44症例について, これを骨髓穿刺, 生検あるいは剖検により胃癌の骨髓転移が確認された群(15例), 骨髓転移は確認されないが, 末梢血に赤芽球および幼若顆粒球を認め骨髓転移の可能性がある症例(6例), これらの所見を欠く症例(23例)の3群に分け, それぞれについて赤血球破碎をはじ

めとする臨床所見を比較した⁷⁾。

6. 破碎赤血球の判定基準

検鏡はすべて油浸視野で行ない, 5000個以上の赤血球を観察して破碎赤血球の出現頻度を求め千分率(‰)で表現した。破碎赤血球の判定は, 図1に掲げた奇形赤血球を原型¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾としそれに準ずる形態異常を含め, 過大評価を避けるため比較的厳密に適用した。数人の血液専門医が分担して検鏡し, 問題のある標本は別個に再度検討し確認する方法をとった。

結 果

1. 健常成人およびランダム抽出例

健常成人での破碎赤血球の出現頻度は1.2‰を越すことはなく, 平均0.4‰程度であった(表1)。そこで, ここでは健常者上限の2倍値以上に相当する3‰以上を異常と判定するための参考値として用いた。

何らかの疾患をもつランダム抽出例では3‰以上の値を示した例は661例中20例(3.0%)であり, 入院例6.5%, 外来例1.5%と前者でより高頻度であった。異常値を示した症例の診療科目は内科と放射線科に集中する傾向があり, 内科で3.9%, 放射線科で5.7%であった。しかしこれらの症例の破碎赤血球は6‰以下であり, 著増を示した症例はみられなかった。外科領域では塗抹標本を検討した例が少なく, また外科手術直後など特定の状況下での成績は十分検討されていない。また異常値を示した症例の病態を検討したが, 赤血球破碎症候群と診断しうる症例はなかった(図2)。

これらのことから予期されるように, 赤血球破碎症候群は一般臨床の中では比較的まれな病態に属すると理解された。

2. 疾患群別症例

i) 心・弁膜疾患

弁膜疾患や心大血管奇形, 悪性高血圧症などでは有意の赤血球破碎が病態の一部をなすことが知られており, 特に高度の大動脈弁狭窄症で最もしばしば経験されるほか, 人工弁置換術やパッチ装着術後などに出現する本症についてはよく知られている³⁾。

今回検討した症例は, 主として外来的に管理中の僧帽弁疾患が多数を占め循環動態の異常も比較

図1. 破碎赤血球の基本型, ゴースト以外はいずれも小型で濃染する

図2. ランダム抽出例における破碎赤血球の頻度分布

的軽症例が多かったこともあつてか、弁膜疾患で異常高値を示した例はなく、VSDで4%, 弁置換術後で7.4%を示した2例のみであつた。

ii) 腎・結合組織疾患

この群には慢性腎炎のほかSLE 13, 多発性動脈炎3, Behçet病4, Wegener肉芽腫症3例などが含まれるが、3%以上は55例中7例(12.7%)にみられ、中3例では10~20%であり、サブクリニカルな赤血球破碎があつたものと考えられた。これらはSLE 1例, 多発性動脈炎2例であつたが、検索時の臨床病態はいずれも活動性の高いものであつた。

iii) 血液透析例

慢性腎不全のため定期的(週2~3回)に血液透析を行なっている症例について、2施設の計145例を検討した。基礎疾患は慢性腎炎が多数を占め、糖尿病性腎症がこれについだ。透析前の値でBUNは50~100mg/dl, クレアチニンは10~20mg/dlに維持されており、ヘモグロビンは5~10g/dlが多いが定期的な輸血を必要とした例は少なく(月に200ml以下7例), LDHの軽度上昇を6例に認めたが、黄疸を伴った症例はなかつた。赤血球形態では定型的な赤血球破碎症候群に認める異常を呈した症例はなく、比較的目立つ所見としては小球状赤血球の増加した症例が約20%に認められた。

iv) 癌

癌患者全体では176例中25例(14.2%)で3%以上の破碎赤血球を認めた。内科と放射線科の症例に限ると、異常値は21.9%の症例にみられ、外科

系各科の入院例では8.7%であつた。内科系の16例中4例は臨床的に赤血球破碎症候群と診断されており、そのような症例での破碎赤血球頻度は10~15%で、他の症例より明らかに高値であつた。癌の部位別では胃癌が最も多く、肝癌、乳癌、食道癌、肺癌がこれに次いたが、異常値を示したのは病期の進展した症例が主体であつた。今回の検討対象の中では、泌尿器、婦人科、頭頸部癌の破碎赤血球が高値を示した例はなかつた。

v) DIC⁸⁾

凝血学的な所見からDICと診断した時点の塗抹標本を30例について検討した。3%以上の症例は12例(40%)で、中8例では破碎赤血球が6%以内の軽度変化にとどまつた。DICを伴った急性前骨髄球性白血病(APL)では11例中4例(36.4%)に3%以上の増加を認めたが、中3例は5%以下であり高度の赤血球破碎をみることは多くはない成績であつた。しかし転移性癌でDICを伴った場合には、しばしば顕著な赤血球破碎が合併した。

図3に骨髓をはじめ播種性転移を伴った胃癌症例の経過を示す。8カ月の経過中FDPは常に高値を示し、破碎赤血球も5~15%と持続性に高値であつた。自己赤血球および同種赤血球の半寿命は⁵¹Cr法でそれぞれ6日、8日と短縮していた。化学療法により自他覚所見の改善を認めるとともに破碎赤血球比率も一過性に減少した。

vi) 血液疾患

赤血球系疾患では、前述の判定基準に合致した奇形赤血球が増加する頻度はやはり他の疾患群に

比して高く、18%の症例で異常高値を認めた。ことに巨赤芽球性貧血、鉄欠乏性貧血、鉄芽球性貧血、hemopoietic dysplasiaなど赤血球生成に質的な異常を伴う病態で目立った。しかしこれらの疾患では破碎赤血球とされる奇形赤血球のほかに、それぞれに特徴的な他の赤血球形態異常が認められ、また奇形赤血球の多くは輪郭が比較的滑らかで全体に柔らかな変形を示し、小型でも濃染せず中心明庭を残すなど定型的な“断片”とは趣を異にすることが多いので、総合的に判定すれば鑑別に著しい困難はないと考えられた。

白血球系疾患での異常は、赤血球系疾患に比し概して軽微である。DICを伴わない急性および慢性白血病では、破碎赤血球の増加を認めることは少なく、また悪性リンパ腫症例はすべて正常範囲であり、寛解期急性白血病も同様であった。

vii) 集中治療部症例

群馬大学集中治療部で加療された症例で塗抹標本が保存されており、今回検討できたのは主として内科的緊急状態の症例で、外科手術後の集中管理例は含まれていない。基礎病態は多様であったが、少なからざる症例で破碎赤血球の増加がみられ、入院時3%以上は7例(35%)、経過を追跡できた症例では、経過とともに明らかな増加を示し

た例も認められた(図4)。

集中治療部のように基礎疾患が重篤であり、また各種の血管内挿管をはじめ濃密な治療管理に伴って、赤血球に機械的障害をもたらすような循環環境の異常が一過性あるいは遷延性にひきおこされる可能性は十分に考えられ、DICの合併などとあわせて、留意する必要があると考えられた。

3. 赤血球破碎症候群と診断された症例

本症と診断された11例と、上述の如く、今回の検討で見出された破碎赤血球の出現頻度が高く有意の破碎機序が存在したと推定された27例をあわせて、図5に示した。臨床的に本症と診断された症例の破碎赤血球の頻度は、11~164%、平均65%であったが、本症と診断されなかった例の中にも高い出現頻度を示す例が決してまれではないことが明らかである。それらは見落されたかあるいはサブクリニカルな赤血球破碎症候群であった可能性が強いと考えられる。

本症と診断した症例の中6例は、TTPでいずれも若年女性で、診断時には11~54%、平均32%の破碎赤血球を認めた。この中3例は死亡の転帰をとつたが、特異な経過を示した1例を示す(図6)。26才、女で、妊娠後期に出血症状、貧血を来し、譫妄状態となつて入院、妊娠に伴うTTPと診断し

図4. 集中治療部症例における破碎赤血球と経過。時間は日

図5. 赤血球破碎症候群と診断された症例とスクリーニングで見出された症例の対比

図6. 妊娠に伴った血栓性血小板減少性紫斑病症例の経過。26才、女

た。帝王切開で健児を得たが同時に摘脾術を施行し、薬物療法も加えた。摘脾後破碎赤血球の一過性増加を認めたが、諸症状は徐々に安定し6カ月後に退院した。その後約5年間の経過は平穏であ

図7. 胃癌症例における骨髄転移の有無と破碎赤血球頻度との関係。数字は平均±標準偏差

り、無治療で正常生活を送っているが、末梢血赤血球には入院時のそれと酷似した形態を示す破碎赤血球が15%と多数に認められた。網赤血球、血小板を含む血算値、LDH、FDP、尿所見などの一般検査成績はいずれも正常である。本例では明らかな臨床症状所見がなく、赤血球形態の異常のみが破碎機序の存続を示唆する点で重要なことと考えられる。摘脾術のため奇形赤血球の除去が障害され、時に奇形赤血球の増加が目立つことがあるとされているが、常にそうとは限らず、ちなみに今回検討した摘脾術後の12例（溶血性貧血10例、特発性血小板減少性紫斑病2例）では、破碎赤血球の著増例はなかった。

4. 胃癌の播種性転移と赤血球破碎

図7は骨髄転移の有無と破碎赤血球の出現頻度との関係を示す。転移が証明された例はいずれも異常高値を示し、赤血球破碎症候群と診断された。骨髄転移が証明されないかそれが否定的な場合にも、ときに有意ないし著しい増加が観察された。このことは、広範な転移を伴わない場合にも、おそらく細血管障害性の機序による赤血球破碎が存在する場合が少なくないことを示唆すると考えられる。また骨髄転移のある群では、貧血の程度も強い傾向があり（ヘモグロビン 6.9 ± 1.6 g/dl）、また血小板減少（ 10 万/ μ l以下）を伴うことが多く（12/13）、他の2群ではヘモグロビンは「可能性あり」が 7.0 ± 0.7 、「可能性なし」が 9.9 ± 1.6 g/dlであり、血小板減少例は、それぞれ3/5、1/10であったことと対比された。これら全例について破碎赤血球の頻度と血清LDH値との相関をみると有意

の($p<0.01$)正相関が認められたことから、破碎赤血球の出現頻度と(血管内)溶血の程度とは概ね並行すると考えられた⁷⁾。

考 察

赤血球破碎が顕著で臨床的にも溶血性貧血として明らかな病像を呈するときには、本症の存在が看過されることは少ないであろうが、基礎病態の臨床像に覆われて前景に現れない場合や、赤血球破碎があつても軽微で、いわばサブクリニカルな状態であれば本症の存在は気付かれずに終る可能性がある。ここでは最も卑近かつ簡便な検索手段である塗抹標本による赤血球形態の観察を通じて、“赤血球破碎”が一般臨床の中でどのような位置を占めるかを中心に検討した成績の概略を述べた。定型的な赤血球破碎症候群で観察される“破碎赤血球”を基本に、それと類似した奇形赤血球を一応、a prioriに赤血球の機械的な損傷を物語る指標であると前提した。形態異常を循環環境のさまざまな異常と対応させている点で厳密には問題なしとは言えず、したがって成績の解釈には一定の制約を伴うことは言うまでもない。しかし逆に一部の症例で認められたように、赤血球形態の異常が具体性のある唯一の異常として捉えられる場合もあるので、赤血球形態の観察は本症、とくにサブクリニカルな病態を検出する場合の有用なアプローチとして積極的に評価されてよいであろう。

臨床的に容易に本症と診断し得る症例を除くと、一般臨床の中ではやはり転移性癌腫症に随伴して種々な程度の赤血球破碎をみるのが、頻度としては最も多いと考えられるが^{7)~9)}、他の場合でも本症に留意しつつ赤血球形態を観察することで看過せずに済むと考えられる。その他結合組織疾患、血管病変を伴う種々の病態、DICなどではしばしばサブクリニカルな赤血球破碎の存在することが示唆された。ことに重症感染の合併、外科的操作や強力な治療管理を受ける集中治療下の症例などでも本症を合併する可能性が高いと考えられ、留

意すべき点であろう。

謝辞 症例の検索に御協力いただいた下記諸施設と諸先生に謝意を表します。

群馬大学中央検査部(田波 洋教授)、同第二内科(村田和彦教授、鈴木 忠講師)、同小児科、同集中治療部(今井孝祐講師、安藤 潔先生)

国立高崎病院内科(佐藤貞夫医長他諸先生)

県立東毛がんセンター(島野俊一医長、山内博正先生)

済生会前橋病院内科(内田信一医長、八代邦彦医長、宮脇修一先生)

東邦病院内科(矢野新太郎先生)

塗抹標本の検鏡には、群馬大第三内科、唐沢正光、梅枝定則、岩田展明、村上博和、徳江 泰、杉田 裕、谷田部寛、小此木恵利、三橋多佳子、久保田達己、玉木和美、内山俊正先生ほか多くの教室員の御協力を得た。記して感謝の意を表します。前川 正教授の御指導と御校閲に深謝いたします。

なお、本研究は厚生省特定疾患「特発性造血障害」調査研究班(班長 内野治人)からの研究費の援助(班員 前川 正)を受けて行なわれた。

文 献

- 1) Brain MC, et al: Microangiopathic haemolytic anaemia: The possible role of vascular lesion in pathogenesis. Brit J Haematol 8: 358, 1962.
- 2) Allison AC: Acute haemolytic anaemia with distortion and fragmentation of erythrocyte in children. Brit J Haematol 3: 1, 1957.
- 3) Dupont B and Wennevold A: Mechanical hemolytic anemia in unoperated aortic valve disease. Acta Med Scand 184: 353, 1968.
- 4) 前川 正, 小峰光博: 溶血性貧血一疫学的立場から. 現代医療 8: 665, 1976.
- 5) 三輪史朗, 他: 溶血性貧血に関する全国疫学調査. 日本医事新報 2746: 24, 1976.
- 6) 小峰光博, 前川 正: 赤血球のレオロジーとred cell fragmentation. 日本臨牀 37: 3969, 1979.
- 7) 前川 正, 他: 胃癌患者の末梢赤血球形態, 厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班(班長 三輪史朗)昭和50年度報告書, 1976, p221.
- 8) 前川 正: DICとMHAの相互関係. 日本臨牀 33: 3396, 1975.
- 9) Antman KH, et al: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer. A review. Medicine 58: 377, 1979.