シンポジウム 全身性疾患と造血障害

（5）肝疾患における造血と血球異常

東京大学医学部第一内科

大橋 辰哉 藤原 研司

SYMPOSIUM ON BLOOD DISORDER IN SYSTEMIC DISEASES

(5) HEMATOLOGIC ABNORMALITIES IN LIVER DISEASE

Tatsuya OHASHI, MD and Kenji FUJIWARA, MD

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

従来から肝疾患においては、種々の血球や造血異常を伴うことが知られている。しかし、それらと肝疾患の種類や肝機能との関係、脾腫との関係、とくに摘脾後の変化からみた脾腫の役割などについては、なお不明の点が多い。今回筆者らはこれらの点について検索し、いくつかの所見を得たので報告する。

方法と対象

I. 各種肝疾患の末梢血球数

検索した肝疾患は442（男321，女121）例で，その内訳は急性肝炎90，慢性肝炎97，肝硬変167（触診ないしイメージ診断で脾腫を認めたもの59，認めないもの38，肝癌を伴うもの45，乙'型25），アルコール性肝障害25（脂肪肝12，肝硬変13），肥満による脂肪肝17，劇症肝炎23，特発性門脈圧亢進症33例であり，さらに対照として健康人32（男16，女16）例についても検索した。なお，これら以外に摘脾肝硬変49例については脾重量との関係，その中，18例では摘脾前後で血球数の検索をした。摘脾後検索は3週以後で，平均22カ月である。急性肝炎の一部以外は，すべて生検，手術，あるいは剖検時組織学的診断がなされている。

検索項目は診断確定時の，末血中の赤血球（R），血色素（Hb），白血球（W），血小板（Plt）の数量である。

II. 肝硬変における造血および血球異常

1) 胸骨骨髓像を33例について検索した。

2) 血清中エリスロポエチン（Ep）を健康人（男女）36，慢性肝炎3，肝硬変11，摘脾肝硬変20，肝癌を伴う肝硬変11，アルコール性肝疾患4，血液疾患12例について，赤血球凝集抑制法のキット（JCL Clinical Research Corporation, USA）を用いて測定した。

3) 血漿中の β -トロノグロブリン（ β -TG）は β -TG RIA kit（Amersham, International Limited, England）を用いて，健康人男女15，慢性肝炎18，肝硬変31，摘脾肝硬変21，肝癌を伴う肝硬変5，アルコール性肝疾患7，血液疾患17，ネフローゼ症候群4，巨大血腫1例について測定した。

4) 血小板寿命（T1/2）をAspirin法¹⁾によつて摘脾後3年4カ月～9年でPlt 15万以下の肝硬変症例3例（42～45才男）について測定した。

5) 血小板容積を血小板粒度分布記録装置（PDA，東亜医用電子K.K.）²⁾³⁾によつて健康人5，肝硬変5，摘脾後肝硬変4，アルコール性肝硬変3，閉塞性黄疸1例について測定し，また150，100 mOsmoの食塩水中における血小板容積変化（浸透圧抵抗）をも，健康人5，肝硬変6，摘脾後肝硬変3例について測定した。

図1. 肝疾患における血小板数

結 果

1) 赤血球数

慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、特発性門脈圧亢進症、アルコール性肝硬変）、アルコール性脂肪肝においては健康人の70～90%に減少、急性肝炎、劇症肝炎では女性のみが軽度減少していた。一方肥満による脂肪肝では増加し、70%の症例で500万以上の値を示していた。

2) 白血球数

肝硬変、特発性門脈圧亢進症のうち、脾腫を認めたものは著明な減少を示した。劇症肝炎では著明に増加し、約40%の症例で10000以上で、合併症がないのに18500になった症例もあった。

3) 血小板数

慢性肝疾患ではすべて著明に減少し（健康人の30～70%）、それは慢性化の進展につれ、その程度が強くなっていった（図1）。劇症肝炎では、明らかな播種性血管内凝固（DIC）がなくても減少していた。

4) 脾重量と血球数

摘脾肝硬変において脾重量との関係をみたところ、摘脾直前のW数、Plt数、Hb量との間に有意の負の相関々係をみた。

5) 肝硬変摘脾前後の血球数変動

肝硬変において同一症例の摘脾前後の血球数の

変動を検索したところ、減少していたW数は摘脾により正常化した。しかしR数、Hb量は増加するが、正常化しなかった。著明に減少していたPlt数は摘脾により増加はするが、正常の70%にまでしか回復しなかった（図2）。

6) 各種肝疾患における肝機能と血球数

（1）慢性肝炎における肝機能と血球数を調べたところ、R、Hbと、血清アルブミン値とは正の相関々係を認めた。Pltとは弱いながらも有意の正の相関々係を認めた。しかしこのような関係は血清

図2. 肝硬変の血小板数と摘脾

図3. 血清アルブミン値と赤血球数

コレステロール値, プロトロンビン時間, トランスアミナーゼではみられなかった。

(2) 肝硬変(脾腫なし), 急性肝炎, アルコール性肝疾患(脂肪肝および肝硬変)で血清アルブミン値とR数について検討してみると, いずれの疾患でも正の相関関係がみられた(図3)。

血清アルブミン値の低下をきたしたネフローゼ症

候群でも血球数との関係を検討したが, 相関関係はみられなかった。

(3) 脾腫を伴わない肝硬変32例における血清アルブミン値と血球数について検討した。血清アルブミン値3.5g/dl以上(A群)20例と以下(B群)12例の2群に分けて各血球数を比較してみたところ, R数はA群 440 ± 50 万, B群 375 ± 50 万と, 前者に比し後者は減少していた。Hb量も同様であった。W数はA群 5200 ± 1300 , B群 5600 ± 1600 と差なく, Plt数はA群 10.0 ± 3.3 万, B群 10.8 ± 5.8 万と両群同程度に減少していた。

(4) 急性肝炎症例55例において, 急性期の血球数と肝機能との関係を検索したところ, Plt 18万以下の群は18万以上の群に比し, 血清アルブミン値が有意に減少していた。両群でHb, R, W, 血清コレステロール値, 血清GPT値, プロトロンビン時間に差はなかった。

7) 肝硬変の胸骨骨髓中有核細胞数

有核細胞数は増加3, 正常20, 減少10例で増加3例は脾腫を認めた例であった。

8) 肝硬変の赤血球造血

胸骨骨髓中赤芽球は, cmm中の実数でみると増加14例, 正常12例, 減少7例であり, 脾腫触知例では増加例が多く, その程度も強かった。

血清中Epは正常値は 95.7 ± 35.6 miu/mlであったが, 肝硬変は 62.5 ± 42.4 , 摘脾肝硬変は $61.4 \pm$

図4. 肝硬変のerythropoietinとalbumin.

27.4miu/mlと低値を示した。脾腫触知の有無、および摘脾例との間で差はなかつた。摘脾例20例で、血清アルブミン値との関係をみたところ、弱いながら正の相関々係がみられた(図4)。

9) 肝硬変の顆粒球造血

胸骨骨髓中の顆粒球はcmm中実数では増加10, 正常11, 減少12例であつた。脾腫の有無では明らかな差はなかつた。

10) 肝硬変の血小板造血と異常

(1) 胸骨骨髓中巨核球数。増加2, 正常11, 減少19例と減少例が多かつた。

(2) 血漿中 β -TG。 β -TGはPlt中に存在するもので、Pltが血管内や組織中で大量に崩壊すると血中 β -TGは増加する⁴⁾ので、測定してみたところ、健康人は $23.1 \pm 14\text{ng/ml}$ で、肝硬変 20.5 ± 11.8 , 摘脾肝硬変では 22.0 ± 15.0 で差を認めなかつた。Plt数との間では弱いながら正の相関々係を認めた。

(3) 血小板寿命。健康人5名のT 1/2は 4.3 ± 0.6 日であるが、摘脾後にもPlt数15万以下を示した肝硬変3例のT 1/2は3.4, 4.1, 4.8日であつた。

(4) 血小板容積。Pltの平均容積でみると、健康人と肝硬変とは差はないが、摘脾後肝硬変では増加している症例があつた。アルコール性肝硬変では脾が存在していても増加しているが、禁酒によつて正常値にもどつた。これらを $15\mu^3$ 以上あるいは $25\mu^3$ 以上の大型Plt数の全Plt中に占める割合いで比較すると、より明瞭となつた(図5)。

なお肝癌を伴う肝硬変で $6.5\mu^3$ であつたPlt平均容積が、閉塞性黄疸をきたし、総ビリルビン値が 16.0mg/dl になつたとき、 $8.0\mu^3$ に増加した。

(5) 血小板の浸透圧抵抗。Pltの容積を生理食塩水(300mOsm)中に入れて5分間みても変化はないが、150mOsmでは1~2分以内に1.6倍に膨脹した。これは健康人、肝硬変、摘脾肝硬変の間でとくに差はなかつた。しかし100mOsm中では健康人では、2.1倍に膨脹するのに比して、肝硬変、摘脾肝硬変とも1.9倍の膨脹で、有意にその程度は小さかつた。

考 察

一般に肝疾患において血球は減少することが多

図5. 肝硬変の大型血小板

いと考えられているが、本研究でも各種の肝疾患で大部分は程度の差はあるが、R, W, Pltのいずれかが減少することを認めた。ただし一方では、劇症肝炎では合併症がなくともW数の増加を、また、肥満による脂肪肝ではわずかながらR数の増加を認めた。

筆者らはこれら血球の減少についてその原因を知る目的で若干の検索を行なつた。

肝疾患とくに慢性のものでは、第一に脾腫による脾機能亢進症が血球の減少に重要であると考えられるので、肝硬変で摘脾前後の血球数や、脾重量との関係をみたところ、各血球数とも脾重量の増加に伴つて減少するものの、摘脾後はW数は正常化するが、Hb量、R数、Plt数は健康人より明らかに低値であつた。とくにPlt数の回復は慢性肝炎、劇症肝炎のPlt値と同程度であり、したがつてその減少は脾機能亢進症ばかりでなく、肝機能低下そのものとの関係も密接であると推定された。

そこで、肝機能を反映するいくつかの検査値とHb, R, Plt数との関係を検索したところ、これらが慢性肝炎では血清アルブミン値と正の相関々係にあること、しかも、R数は急性、慢性のいかにかわらず、この関係が認められることが判明した。ネフローゼ症候群で同様の検討をしたが、これら相関々係は認められなかつたので、肝疾患におけるR数の減少は血清アルブミンそのものの

変動によるのではなく、肝機能低下の程度を反映したものと考えられた。

また、肝硬変を血清アルブミン値で2群に分けてみると、Plt数は両群とも減少しており差がなかったが、R数は血清アルブミン低値群で有意に減少していた。さらに、急性肝炎の急性期にPlt数が減少する群としない群とで比較すると、血清アルブミン値が前者で低値であり、その際、R数は差がなかったことから、肝機能の低下に対して、PltはRより敏感に反応して減少するものと推定された。

こうした末血中血球の異常を、肝硬変について、骨髓像から観察したところ、有核細胞数は増加、正常、減少とあり、増加例より減少例が多かった。正常例や増加例は脾機能亢進症に一致する所見であるが、減少例がかなりの症例でみられたことは、肝硬変における血球減少には、血球生成低下も関与していることを示している。とくに巨核球数は減少例が32例中19例も存在したことは、末血中のPlt減少程度が強い成績と一致した。

この各種血球生成低下の原因としては、上述の末血の成績から肝機能低下が推定されたが、R系についてはEpにおいても一致した所見が得られた。Epは本来腎で生成されるとされているが、肝の関与を伺わせる報告⁵⁾もあり興味深い結果である。こうした骨髓造血機能低下をもたらす機序は今後の課題となろう。

肝硬変においてPltが減少をきたす原因としての末血中での崩壊亢進は、 β -TGが正常値以内である成績から否定された。しかし、摘脾後の肝硬変例では巨大Pltが多い例を認めたことや、低浸透圧中の肝硬変Pltの膨化が健康人のそれよりやや劣ることなどは、Plt自体に何らかの欠陥があることを伺わせた。摘脾後の肝硬変3例中1例においてPltの寿命が短縮していたことは、その結果である可能性が高い。

従つて、肝硬変におけるPlt減少は、脾機能亢進、骨髓における生成低下、および血小板自体の欠陥による軽度の寿命短縮など、複数の要因によるも

のであり、かつ症例によつて、これら要因相互の強弱が異なつていゝと考えられる。

なお新しい機器の利用により、肝疾患におけるPltの容積や浸透圧抵抗において興味ある異常所見が得られたが、この方面の検索は、肝臓病学、血液学両方面における今後の課題であると考えられる。

結 語

以上肝疾患における造血と血球異常をまとめると以下のごとくなる。

1) 肝疾患における末血中の血球異常については、(1)赤血球、白血球、血小板数の減少の原因の一つは、脾機能亢進症である。(2)赤血球、血小板の減少は、肝細胞機能低下も原因となる。その際、血小板がより鋭敏に反応する。(3)白血球数は急性の広汎肝細胞壊死、赤血球数は肥満による脂肪肝で軽度増加する。

2) 肝硬変における造血と血球異常については、(1)赤血球、顆粒球、血小板は骨髓での生成が低下するものがある。(2)血小板の血管内破壊亢進はないが、寿命の短縮するものがある。(3)摘脾例では大型血小板が増加する。アルコール性肝硬変はとくに著明であり、病状により変化する。(4)低浸透圧液中で血小板が十分に膨化しない、これらは血小板自体に何らかの欠陥があることを暗示している。

御協力頂いた教室および諸施設の多数の先生方に深謝します。

文 献

- 1) Stuart MJ, et al: A simple non radioisotope technic for the determination of platelet life span. *New Engl J Med*, 292: 1310, 1975.
- 2) 田部 章, 大橋辰哉, 他: 糖尿病の血小板容積—新しい粒度分布記録装置による検討. *臨床血液* 21: 1624, 1980.
- 3) 田部 章, 大橋辰哉, 他: 血小板容積の基礎的検討—浸透圧および Ca^{++} の影響. *日血会誌* 44: 505, 1981.
- 4) Han P, et al: Plasma β -thromboglobulin. *Blood* 54: 1192, 1979.
- 5) Fried W: The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* 40: 671, 1972.