検査成績の読み方

Meaning of the Data in the Clinical Investigation

9. 網状赤血球, クームス試験, 血清ビリルビン

Reticulocyte, Coombs Test and Serum Bilirubin

若 林 芳 久*

YOSHIHISA WAKABAYASHI, M.D.

臨床的に患者の診断に際して網状赤血球数, クームス試験, 血清ビリルビン値という臨床検査所見をながめて, これらの異常からさまざまな疾患を究明するとするならば一口に言ってこれらの検査データはいわゆる溶血性の血液異常を物語っているであろうことは言をまたない. したがって本稿では狭い意味での溶血という病態を中心にして述べて行くことにする.

これらの3者の検査所見の異常から考えられる疾患はもちろん溶血性貧血であろうが一概に溶血性貧血といっても, それがいわゆる病名ではなく一つの症候群と考えてもよいほど, 実にさまざまな病態を含有していることはよく知られているところである.

さて上記の3つの検査データから何を考え何を診断するかに先だち, これらの検査項目についてそれぞれ簡単に触れてみたい.

1. 網状赤血球

周知のごとく骨髓内における幹細胞の分化によって生じた前赤芽球は, 盛んなDNA合成とひき続く細胞分裂とHemoglobin蛋白の合成を行なって正染性赤芽球にまで分化・分裂したのち, 脱核により赤血球となり末梢血中を流れその酸素供給という本来の目的を約120日行なったのち, 脾を中心とする細網内皮系細胞によって破壊されその一生を終えるのである.

網状赤血球は赤芽球の脱核によって生じたきわ

めて新しい赤血球ということになる.

したがって未だその胞体内には Mitochondria, Ribosome を有することより, 当然のことながら RNA を含有しているため血液塗抹標本をライト染色などの染色を施し注意深く観察するならば, 少し灰色がかって染まるので日常標本に親しんでいる人であれば比較的簡単に網状赤血球が多いか否かはすぐにわかることができる.

しかしながら一般に網状赤血球の検出は超生体染色をもって行なわれることはよく知られた事実である. すなわち brilliant cresyl blue, New Methylene blue などの溶液によって超生体染色を行なって検鏡すると, 赤血球内に網状物質 (substantia reticulofilamentosa) と呼ばれる物質を有しているのが網状赤血球である. この物質はいわゆる RNA である.

したがって網状赤血球が増加している裏では, 当然のことながら生体内において Hematopoiesis とりわけ Erythropoiesis の亢進した状態があるものと考えられる.

2. クームステスト

Coombs によって1945年に確立された有名な検査法である. すなわちヒトの γ -globulin で免疫したウサギの血清をヒトの赤血球に加えてやることにより赤血球の凝集反応をもって判定する本検査は赤血球の膜の表面を被っている不完全抗体の検出法として余りにも有名である. かかる試験には, 直接法・間接法の2種類があるが, いずれにしても赤血球の膜の表面に結合した抗体あるいは血中に free で存在する抗体の検出法である.

いわゆる赤血球自己抗体の有無を調べる上に欠

* 順天堂大学医学部助手 (内科学・膠原病)
Department of Internal Medicine, Juntendo
University, School of Medicine
[June., 26, 1973受付]

かすことのできない検査法であるが、本試験陽性所見が必ずしも自己免疫性溶血性貧血を意味するものではないことは常に念頭におかなければならない。

3. 血清ビリルビン

一定の寿命を終えた赤血球は主として細網内皮系細胞で破壊される際 Hemoglobin の pyrrole 核が開環し Biliverdin となり、さらに還元された型の Bilirubin は Albumin と結合し、肝臓に運ばれ Albumin の結合がはずれ肝細胞中で glucuronyl transferase の作用によってグルクロン酸抱合を受け胆汁中に排泄される。したがってこの経路のいずれかに異常が起こればそれに応じて高ビリルビン血症が出現することになるが、とりわけ本稿では間接型ビリルビンの増加、すなわち赤血球の破壊の亢進を反映するものとしての高間接ビリルビン血症を中心に話を進めてみたいと考える。

上記3つの検査データについてそれぞれ簡単に解説を加えたところで、それではそれぞれの陽性所見の組み合わせによって、いかなる疾患を考えて行くかについて追言してみたい。

網状赤血球増加、クームテスト陽性、血清ビリルビン値上昇

本検査の陽性所見が得られた場合、最も考えられるものは自己免疫性溶血性貧血である。すなわち赤血球自己抗体の作用によって引き起こされた赤血球寿命の短縮および赤血球破壊亢進にひきつづき、肝臓での過剰なビリルビン処理能力を上まわった状態が生体内に生じたものと考えられる。

本症はいわゆる自己免疫疾患として有名なものであるが、その根底に SLE に代表される各種の膠原病あるいは lymphoproliferative disorders の潜んでいることを忘れてはならない。

本症においてみられる黄疸は肝疾患に由来する黄疸に較べて一般にきれいな色調を呈することが多く、かつ黄疸指数も中等度上昇までの軽い黄疸であることが多い。血清補体価低下、Cr⁵¹法での赤血球寿命の短縮がみられ骨髓赤芽球の反応性増

殖がみられる。臨床的に最もよくみられる溶血性貧血である。時によって抗血小板抗体の出現を同時にみることもありこのような場合を Evans 症候群と呼ぶ。

網状赤血球増加、血清ビリルビン値上昇

上記の所見を呈するものはいわゆる溶血性貧血のほとんどすべてを包括するものであり、その Pathogenesis は赤血球自体およびその機能の異常など複雑多岐にわたる。以下それぞれの異常についてその代表的な疾患を取りあげ簡単な解説を加えたい。

1. 赤血球自体およびその機能の異常によって起こった溶血性貧血

a. 赤血球膜の異常による溶血性貧血

先天性球状赤血球症はその名のごとく Spherocyte の出現を特徴とする先天性溶血性貧血である。本症の赤血球は球形をなしていることはその滲透圧抵抗が弱いこと、膜の Na ポンプの異常な亢進がみられることより明らかであるが、未だその異常の本態は明らかではない。しかしながら現在では膜の Na, K dependent ATP ase 活性の上昇、Mg dependent ATP ase 活性の低下が認められている。楕円赤血球症は遺伝的に赤血球が球形を呈する疾患で、球状赤血球症同様膜の異常が考えられているが、その本態は不明である。Acanthocytosis は特有な spicula を形成する赤血球の出現をみる溶血性貧血で先天的に β -lipoprotein の欠損症である。 β -lipoprotein 合成障害の結果、赤血球膜の蛋白合成障害の結果として spicula が出現するものと考えられる。同様の赤血球は重症のアルコール性肝障害の患者でみられることから lecithin-cholesterol acyltransferase 活性が重要な役割りを果たしているものと考えられる。発作性夜間血色素尿症は早朝の著明な血色素尿としばしば骨髓の低形成を起こすことが知られている。本症における膜の異常を唆する所見として膜の酵素である Acetylcholinesterase 活性の低下がしばしば問題となるが、しばしば白血球、血小板がともに減少していることより幹細胞レベルでの異常も

想定される。本症の診断に際しての Ham 試験は有名でありまた Sugar water test もよく使われる。

b. 解糖系酵素の異常によって起こる溶血性貧血

赤血球は自身のエネルギーを解糖によって得ていることはいうまでもないが、赤血球内の還元機構の中で重要な役割りを演じている NADPH は解糖系の中の Pentose phosphate pathway においてのみ産生される。したがって赤血球の解糖系はエネルギー補給と同時に赤血球の形態を維持しかつ酸素の受渡しを円滑に行なうために最も重要な働きをしていると言える。現在までに欠損が証明されている酵素は Embden-Meyerhof pathway に関係する酵素欠損は表 1 のごとくである。

表 1 Embden-Meyerhof pathway 酵素の欠損

1. hexokinase (HK)
2. glucose phosphate isomerase (GPI)
3. phosphofructokinase (PFK)
4. triose phosphate isomerase (TI)
5. glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPD)
6. phosphoglycerate kinase (PGK)
7. 2, 3-diphosphoglycerate mutase (2, 3 DPGM)
8. pyruvate kinase (PK)
9. lactic dehydrogenase (LDH)

c. 赤血球の還元機構の障害によって起こる溶血性貧血

赤血球内の還元機構には NADPH, NADH を補酵素とする Methemoglobin reductase, glut-

athione reductase, catalase, アスコルビン酸などが関与しているが、これらの酵素の欠損ないしは低下によって起こる溶血性貧血は表 2 に示すがその溶血の機序については未だ不明の点が多い。

表 2 還元機構の異常によって起こる溶血性貧血

1. glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損
2. glutathione-reductase 欠損
3. 赤血球グルタチオン量の低下
4. グルタチオンペルオキシダーゼ欠損
2. 赤血球の周囲の異常によって起こる溶血性貧血

発作性寒冷血色素尿症は寒冷凝集素の出現によるものと Hemolysin の出現によって起こるものがあり、いずれも寒冷時において赤血球膜と結合し補体とともに働いて赤血球の破壊を起こしてくる。Donath-Landsteiner テストが陽性である。

近年 Microangiopathic hemolytic anemia と呼ばれる red cell fragmentation を伴った溶血性貧血が注目されている。uremic hemolytic syndrom, thrombotic thrombocytopenic purpura, 癌の転移, 敗血症, 動脈硬化症等にみられるが、いずれも血管壁の異常により機械的刺激の結果、赤血球破壊が起こるものと考えられる。

その他の組合せの陽性の場合

肝疾患, 鉄欠乏性貧血の合併あるいは出血との合併などがあげられるが本稿の主旨からはずれるので割愛し別の機会に述べたいと思う。