

臨床と検査

一病態へのアプローチ (VOL.40)

巨赤芽球性貧血

はじめに

巨赤芽球性貧血はビタミンB₁₂または葉酸の欠乏、薬剤などにより赤芽球をはじめとする造血細胞のDNA合成障害を病因とする一連の症候群の総称である。

この状態で発生した血球は正常に成熟する事ができず、骨髓内でアポトーシスを起こし破壊され、無効造血が起きる。ビタミンB₁₂は葉酸の活性に必要なであるが、胃の壁細胞から分泌される内因子の存在下で回腸より吸収される。食事、吸収障害、胃全摘後、内因子や壁細胞に対する抗体の出現などが原因で巨赤芽球性貧血をおこすが、特に胃からの内因子分泌欠如による場合を悪性貧血という。

巨赤芽球性貧血の成因 表1

1. ビタミンB ₁₂ 欠乏	A. 摂取不足 B. 吸収障害 C. 利用障害	肉食主義、低栄養、ダイエットなど 内因子欠乏: 胃切除、悪性貧血など 小腸病変: 吸収不良症候群、寄生虫症、腸内細菌の増殖 先天性異常: 酵素欠損症、トランスコバラミンII欠損症
2. 葉酸欠乏	A. 摂取不足 B. 吸収障害 C. 利用障害 D. 需要増大 E. 喪失増大	偏食(野菜を食べない)、低栄養、アルコール依存症など 吸収不良症候群 薬物、葉酸代謝酵素欠損症 妊娠、授乳、甲状腺機能亢進症、慢性溶血性疾患など 血液透析
3. その他		骨髓異形成症候群など

DNA合成における ビタミンB₁₂と葉酸の関わり

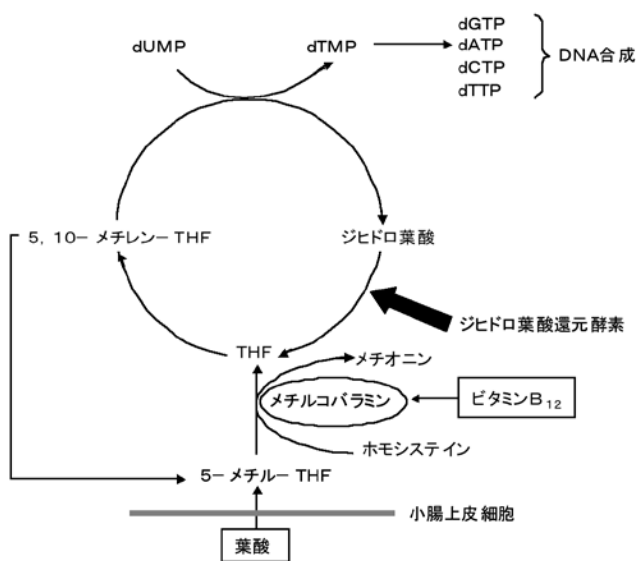


図1. DNA合成におけるビタミンB₁₂と葉酸の関与

5-メチル-THF(テトラヒドロフォレート、tetrahydrofolate)はTHFに変換され、さらにグルタミン酸が付加されて5,10-メチレン-THFとなる。核酸の構成成分の一つであるデオキシチミジル3リン酸(dTTP)はチミジル酸生成酵素の作用によりデオキシウリジン1リン酸(dUMP)から合成されたデオキシチミジン1リン酸(dTMP)からできる。この経路には、5,10-メチレン-THFが補酵素として働いている。このように、葉酸欠乏はチミジル酸の合成を阻害することにより核酸合成障害をきたす。一方、5-メチル-THFからTHFが合成される際にはホモシステインにメチル基を与えてメチオニンを生成する反応が起こっている。この反応を担うメチオニン合成酵素の補酵素としてメチルコバラミンが作用する。ビタミンB₁₂は、直接核酸合成に関与してはいないが、欠乏するとTHFの合成が障害されるために、dUMPからdTMPへの変換が進まず、結果として核酸合成を障害することになる。図1

巨赤芽球性貧血の検査

1. 末梢血

巨赤芽球性変化は赤血球系のみだけでなく、血小板系、顆粒球系にも及ぶ。このため、巨大後骨髄球、巨大桿状核球も同様、過分節好中球も核分節が通常の倍となる。

核の発育の未熟な細胞は成熟の過程で早期崩壊し(無効造血の亢進)、産生低下による汎血球減少、網赤血球減少を生じる。細片状奇形赤血球症、赤血球大小不同症、Howell-Jolly小体、Cabot環が出現して大球性正色素性貧血(MCV高値を)呈する。

2. 骨髄

赤芽球過形成と巨赤芽球の出現

3. 血清生化学検査

無効造血を反映してLDH(アイソザイム I、II型; LDH-1 > LDH-2)の上昇、間接ビリルビン上昇、ハプトグロビン低下などの所見を示す。

4. 従来から巨赤芽球性貧血の診断において骨髄検査が施行されていたが、血清ビタミンB₁₂、葉酸値が簡単に測定できる現在は、骨髄異形成症候群が疑われない限り最初から骨髄検査が施行される事はない。

悪性貧血では自己免疫的機序により萎縮性胃炎が認められる。胃壁細胞は前庭部に比べ胃体部に多く、その胃壁細胞が破壊され、ガストリン産生細胞が代償性に増殖し高ガストリン血症や無酸症を発症する。この病態は腺癌の発生母地となりうるため、実際に悪性貧血の患者の2%程度に胃癌の合併がある。したがって悪性貧血症例では骨髄検査ではなく胃内視鏡検査の方が必須検査と考えられる。さらに悪性貧血では抗胃壁細胞抗体検査が行われるが陽性率80%程度で陽性率は高いが、疾患特異性は低い。

現在の巨赤芽球性貧血の診断の流れを図2に示す。

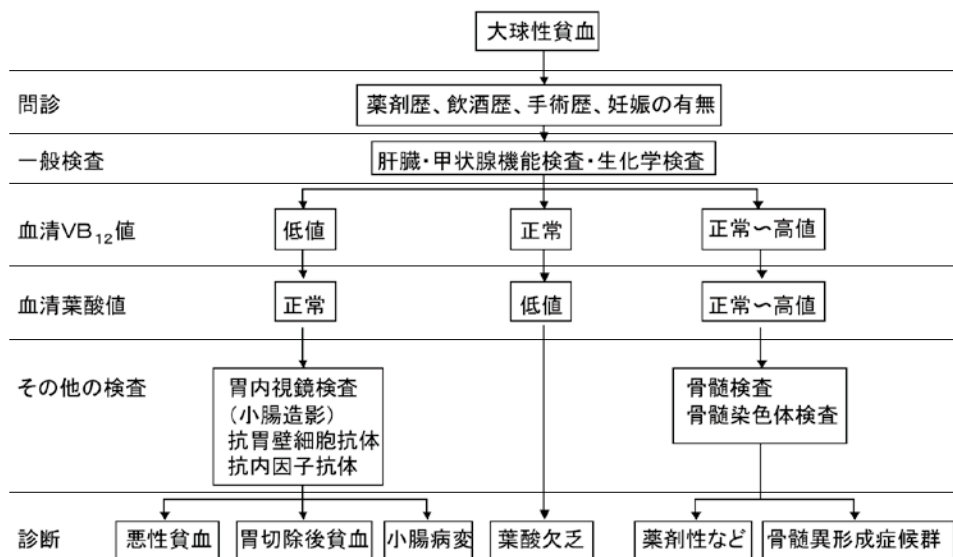


図2. 成人の巨赤球性貧血の診断手順

参考文献

- 1) 須田 正洋他：形態からせまる血液疾患
- 2) 二宮 治彦：巨赤芽球性貧血 検査と技術 Vol.29 No.6 510-516 2001
- 3) 波多 智子：巨赤芽球性貧血 医学と薬学58(1)：13-17, 2007
- 4) 東原 正明：巨赤芽球性貧血 血液内科クリニカルスタンダード 220-225
- 5) 和田 秀穂：巨赤芽球性貧血へのアプローチ 日本検査血液学会雑誌 7：150-157 2006