

末梢血液中に巨赤芽球の多数出現を見た 悪性貧血の1治験例

昭和27年3月1日 受付

信州大学医学部松岡内科 (主任: 松岡松三教授)

松岡松三 佐竹清人 中島富彦

緒言

抗悪性貧血物質 (Antiperniciosatoff) の欠乏によつて起る悪性貧血は1855年 Addison がはじめて1症候群として報告し、ついで1872年 Biermer による詳細な発表がなされて以来、欧米においては甚だ多い血液疾患であるが、吾国では従来比較的稀な疾患とされていた。しかし第2次世界大戦後は吾国においてもかなりの報告をみるようになっていた。その診断上最も重要な点は、巨赤芽球の証明であるがこれは骨髓標本の検索により確定されることが多く、末梢血液中にその多数出現をみることは極めて稀なこととされている。

著者等は末梢血液中に多数の典型的な巨赤芽球の出現を認め、ビタミンB₁₂投与により著効をおさめた本症の1例を経験したので報告する。

症例

62才、男子、農業

家族歴: 特記すべきものなし。

既往歴: 40~46才頃胃腸障碍に悩んだことがあるが、それ以外に著患を知らず、性病は否定している。

現病歴: 生来健康であつたが昭和28年9月上旬より顔色の蒼白が目立ち、労作時及びその後で全身倦怠感を訴え、時々めまいを覚える様になつた。検便で虫卵は認めなかつたが鉤虫性貧血の疑のもとに治療を受け、貧血は著明な回復を見なかつたが、自覚症状は次第に軽快した。昭和29年9月上旬再び全身倦怠感、めまい、嘔気、頭重感等が出現し、同年9月21日当科外来で血液検査の結果、血色素41%, 赤血球数135万、白血球数4100で高色素性貧血を認めた。入院精査をすすめたが承諾せず、昭和30年9月中旬頃よりは舌があれ、食事の際疼痛を自覚する様になり、11月上旬よりは蟻走感、手足の冷感及び下肢の圧重感も加わり、昭和31年に入つて食思は全く欠除し耳鳴を訴え1月24日当科に入院した。

入院時所見: 体格中等、栄養佳良。皮膚は蒼白でしかも亜黄疸様の着色を呈する。皮膚及び粘膜に出血斑を認めない。脈搏72、整調で緊張良好。血圧最高110 mm, 最低60mm 水銀柱、脛結膜ならびにその他の可視粘膜は蒼白貧血状を呈し、球結膜には亜黄疸様の

着色を認める。舌乳頭の軽度の萎縮を認めるが発赤はない。心濁音界は略々正常、心音はやゝ微弱で各弁口聴取部で収縮期性雑音を聴取し、頸部では独楽音を著明に聴く。肺野に異常を認めず、腹部は平坦、圧痛、抵抗はなく、肝は右肋弓下乳線上2横指触知、脾は触れない。四肢は正常で腿反射は異常なく病的反射を証明せず、知覚障害も認められない。歩行異常はない。

諸検査成績: 末梢血液所見は表1に示す如く、著明な高色素性貧血と白血球減少を認める。しかも白血球百分比では好中球の4分核以上のものが30%を占め核右方移動の像を呈する。赤血球では大小不同、変形、多染性が認められ、その Price-Jones 曲線は図1に示す如く右方移動を示した。末梢血液塗抹標本中殊に特

表1 血液像

		24/I	10/II	24/III	
血色素量(%)		30	65	96	
赤血球数(万)		117	278	468	
色素係数		1.28	1.17	1.0	
血小板数		140000	123000	211000	
白血球数		3400	5800	7800	
好酸球		2.0	5.0	6.5	
好	骨髓球	0.5			
	後骨髓球	1.0			
	桿核球	6.5	8.0	9.0	
中	分	2核	6.5	24.0	25.0
		3	12.5	18.5	15.5
		4	12.5	5.5	3.5
	葉	5	14.5	0.5	
		6	2.5		
		7	0.5		
	球	リンパ球	37.0	24.0	23.5
単球		4.0	14.5	17.0	
大小不同症		(++)	(+)	(-)	
変型赤血球症		(++)	(+)	(-)	
多染性赤血球		(++)	(+)	(-)	
巨赤芽球		11.5	0	0	
正赤芽球	0	5.0	0		

表 2 骨 髄 像

		治療前	治療後			治療前	治療後
骨 髄 芽 球		1.2	1.2	単 球		1.6	1.4
前骨髄球	好中性	2.4	3.0	リンパ球		5.2	4.8
	好酸性	0.4	0.4	原赤芽球		1.4	0.8
骨 髄 球	好中性	3.4	4.6	巨赤芽球		41.2	3.0
	好酸性	1.0	1.4	大赤芽球		3.2	5.6
後骨髄球	好中性	4.6	6.0	好塩基性 正赤芽球 多染性 好酸性		4.0	4.4
	好酸性	0.6	1.0			0.8	11.0
桿 核 球	好中性	10.4	22.4	形 質 細 胞		0.6	1.4
	好酸性	0.2	1.0	網 状 織 内 被 細 胞		0.4	0.6
分 葉 球	好中性	6.6	13.0	ミ ト ー ゼ		1.0	1.0
	好酸性	1.4	1.6	フ エ ラ タ 細 胞		0.2	0.2
	好塩基性		0.4				

図 1 Price-Jones 曲線

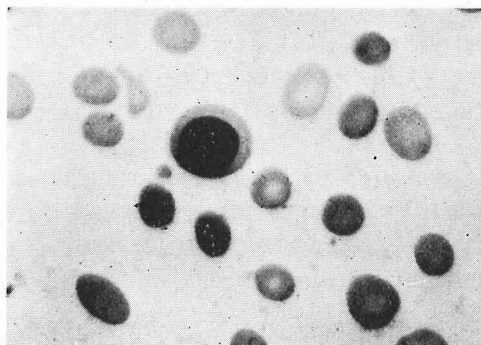
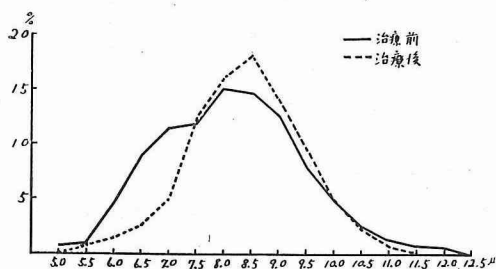
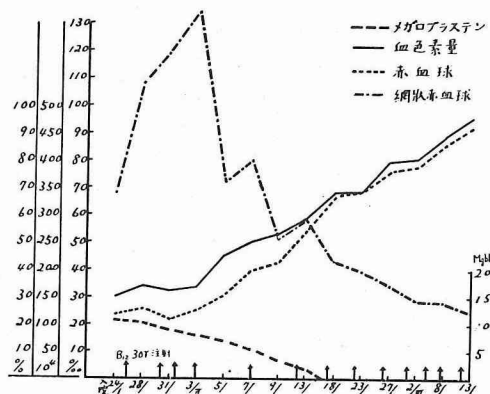


図 2



異なる所見は写真に示す如く巨赤芽球の出現で、白血球 200個を数える中に 23個（多染性 14個，正染性 9個，白血球に対する比率 11.5%）を認めた。

その他の血液諸検査成績では、血沈 1 時間 115mm，2 時間 166mm で高度に促進し，出血時間 8 分（Duke 法），凝固時間 24 分（Lee-White 法，37°C）プロトロ

ンビン時間 16 秒（松岡 1 段法）でともに軽度の延長を認める。ヘマトクリット 13.8，網状赤血球は 68%，血清黄疸指数 12，血清梅毒反応陰性であった。

検尿ではズルフォサリチル酸試験で蛋白陽性，ウロビリノーゲン強陽性以外には異常を認めず，検便では蛔虫卵を証明し，ペンチデン反応で潜血を認めた。

胃液検査の結果分泌量の低下とヒスタミン抵抗性の無酸症を認め，胃部線透視所見では形態，運動共に異常なく，胃鏡検査により胃体部粘膜萎縮像を認めた。肝機能は諸種膠質反応，BSP 排泄機能共に異常を認めない。

骨髓所見は表 2 に示す如くで，有核細胞数 253,000，中巨赤核球は 41.2% に達し典型的なメガロブラスターゼの像を呈する。

入院後の経過：上記の理学的所見ならびに諸検査成績より悪性貧血と診断し，ビタミン B₁₂ 307 を週 2 回して経過を観察した。

経過の概要は図 2 ならびに表 1 に示す如くである。

なわち B_{12} 120r 投与頃には倦怠感、めまいの減少を認め煩にはやゝ赤味加わり、血液検査では色素量 45%、赤血球数 145×10^4 、色素係数 1.46、白血球数 5900、網状赤血球 133% と血液像の好転をみたが、末梢血液中にはなお多数の巨赤芽球を認める。この時を境として、著明なレチクロクリーゼを来し、その後は色素量、赤血球数の著明な増加、末梢血液中の巨赤芽球の漸減を認め、ビタミン B_{12} 180r 注射頃には食欲はほぼ正常となり倦怠感も殆んど消失した。2月16日すなわちビタミン B_{12} 210r 注射後の血液検査所見は表1の如くで、色素量、赤血球数は入院時の2倍以上となり、色素係数の低下、白血球数の増加を見、白血球百分比では核の右方移動は殆んど消失している。赤血球像にはなお大小不同、変形赤血球、多染性赤血球を認めるが、巨赤芽球は完全に消失し、代つて正赤芽球の出現を認める。この時の血沈値は1時間 1mm、2時間 4mm と全く正常化した。2月21日(ビタミン B_{12} 240r 投与後)には色素量 68%、赤血球数 331×10^4 、色素係数 1.03 と正色索性となつたので以後はビタミン B_{12} の他に鉄剤(フェロバルト 1日 1g 経口)投与を併用し、2月27日には自覚症状は殆んど消失した。

血液所見はその後更に好転を続け、3月8日(ビタミン B_{12} 390r 注射後)には色素量 88%、赤血球数 423×10^4 、色素係数 1.04、白血球数 7100、血小板数 19.9×10^4 、網状赤血球 24% となり、末梢血液中の有核赤血球も殆んど消失したので以後はビタミン B_{12} の投与を週1回とした。かくして総量 450r のビタミン B_{12} 投与後の血液像は表1に示す如くで、すべての所見は全く正常化し、Price-Jones 曲線も図1の如くほぼ正常となり、自覚所見も著明な改善をみた。たゞし骨髓所見は表2に示す如く正常化に近づいてはいるものゝ、なお巨赤芽球を3%認めている。

以上の如く、ビタミン B_{12} 投与により著効を得て3月24日退院、以後自宅において月2回 30r 宛のビタミン B_{12} 注射を続行しているが、その後の経過は極めて良好である。

考 按

本症例が悪性貧血である事は、以上の様な一般症状、理学的所見及び血液学的諸検査成績、更にビタミン B_{12} のこれら諸症状ならびに血液像に及ぼす著効より明らかである。

悪性貧血は白色人種に多く、有色人種殊にアジア人には少いとされており、我が国においてもかつては甚だ稀な疾患の一つに数えられていたが、第2次世界大戦後にはかなりの報告をみる様になつた。しかし小宮

教授^①によると昭和27年を頂点として最近再び減少の傾向にあるという。

年令的にみると本症は一般に高令者に多く wilkinson^②によると 1600 例中 67% は 50 才以上であるといふ、又 Davis^③ は 1532 例中 20 才以下の患者は 4 例にすぎなかつたと報告している。

本症の病因が遺伝的因子の介在した胃粘膜の機能失調にあることは一般に認められているところであり、胃液分泌量の低下、ヒスタミン抵抗性の無酸症は本症の特徴の一つで、もし酸分泌が認められる時は本症と診定するのに慎重を要するといわれる^④ 又胃鏡検査上常に汎発性胃粘膜萎縮像を認めることも一般に承認せられた事実で、我が国においても近藤^⑤の自験例 8 例における胃鏡検査成績の報告があるが、それによると胃体部に限局してあらわれる萎縮像が特有であるという。本症例においても悪性貧血に特有な胃分泌機能低下ならびに胃粘膜像を証明した。

本症の診断において最も重要な点は巨赤芽球の証明であるが、末梢血液中にこれが多数の出現をみることは極めて稀なことに属する。本症例は入院時の末梢血液中に白血球 200 を数える中に典型的な巨赤芽球 23 個を認め甚だ特異な血液像を示し、ビタミン B_{12} の投与により貧血の改善すると共にその消失を認めた。

悪性貧血の治療剤が Minot 及び Murphy^⑥ の肝臓療法から出発して葉酸、ビタミン B_{12} と進歩し、その精製法の発展に伴い本症の治療は容易に行ひうる現状となつて「悪性」なる名はもはや歴史的名称となつた。Castle^⑦ は悪性貧血の発生病因として内因子(胃因子)欠乏説を提唱し、外因子+内因子=抗貧血性物質なる仮説をたてたが、 B_{12} =外因子でしかもこれが抗貧血性物質という新たな関係の発見されるに及んで、Ungley^⑧ は、ビタミン B_{12} +内因子=ビタミン B_{12} (体内性?) と考えこれが一般に認められている。従つて本症の治療法としてビタミン B_{12} の投与が最も有効で、本症例もこれによつて著効を奏した。

鉄剤は悪性貧血に無効であるが、本症の恢復期には大量の鉄が急速に使用され、高色素性が低色素性に転じて来る。かゝる場合には鉄剤投与の併用が望ましく^⑨^⑩ 本症例においても貧血の改善とともに低色素性となる傾向が認められたので、鉄剤投与を併用しビタミン B_{12} の効果を更に確実にし得たものと考えられる。

結 語

62 才の男子において、末梢血液中に多数の巨赤芽

球の出現を認め、ビタミンB₁₂の投与によりその消失ならびに一般症状、血液像の改善に著効をおさめた Biermer 悪性貧血の1例を経験し報告した。

(本論文の要旨は昭和31年6月第18回日本内科学会信越地方会において発表した。)

文 献

- ①小宮悦造・勝沼英宇・雨宮恒久：診断と治療，43：395，昭30年。 ②Wilkinson, J. F.: New Engl. J. Med., 227: 938, 1949. ③Davis, L. J.: Arch. Dis. Child. 19: 147, 1944. ④Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1956, p. 483. ⑤近藤台五郎：日本消化器病学会雑誌，42：434，昭18。 ⑥Minot, G. R. and Murphy, W. P.: J. A. M. A., 87: 470, 1926. ⑦Castle, W. B., Heath, C. W., Townsend, W. C. and Strauss, M. B.: Am. J. Med. Sci., 178: 748, 1929; 178: 764, 1929; 180: 305, 1930; 182: 741, 1931. ⑧Ungley, C. C.: Proc. Roy. Soc. Med., 43: 557, 1950. ⑨福島寛四・千田信行・堀見太郎・他：最新医学，7：799，昭27。 ⑩小宮悦造・小宮正文：綜合臨床，5：1188，昭31。 ⑪Hoff, F.: Behandlung Innerer Krankheiten, G. Thieme, Stuttgart, 1956, p. 307.

A Case of Pernicious Anemia Characterized by the Appearance of Numerous Megalocytes in Peripheral Blood

Matsuzō Matsuoka, Kiyoto Satake
and

Tomihiko Nakajima

Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Shinshū University
(Director: Prof. M. Matsuoka)

A 62-year-old man was admitted into our clinic with complaints of pallor, dizziness, general malaise and anorexia since two years. By hematological examinations macrocytic hyperchromic anemia, leucopenia with hypersegmentation of the polymorphnuclears, megaloblastic bone marrow, jaundice of a slight degree and — as a distinctive characteristic of this case — the appearance of numerous typical megalocytes in peripheral blood were disclosed. These findings together with achlorhydria after histamine and gastric mucosal atrophy confirmed gastroscopically led to the diagnosis of pernicious anemia. The patient responded dramatically to the parenteral administration of vitamin B₁₂.