

再生不良性貧血の一例

金沢大学医学部放射線医学教室(主任 平松教授)

奥 田 清 孝

Kiyotaka Okuda

浅 野 博

Hiroshi Asano

(昭和25年12月20日 受附)

(本症例は第4回北陸医学会に於て報告した)

緒 言

再生不良性貧血は1888年 Ehrlich が初めて命名した疾患であるが、我が国に於ては1917年簡野、入沢-古賀の記載以來約200例の報告を数へる。而して本症は貧血の中でも予後の極めて不良な重症進行性貧血で、悪性貧血が Minot & Murphy の肝臓療法の発見によつて、容易に軽快し得る貧血に一変したのに対し、適切な治療

を行はない限り短期間の内に死の転帰を取る点に於て、更に大里、小宮兩教授の指摘された様に、本症の頻度が欧米より大である点に於ても、大いに臨床医家の関心を要する疾患である。

我々も最近本症の一例を経験し、葉酸治療を併用して見たので、茲に追加報告する。

症 例

19歳の男子、会社員

主訴 顔面蒼白、心悸亢進

1) 家族歴 特記すべきものはない。

2) 既往歴 生來健康であつたが、18歳の夏にも心悸亢進が現はれ、心筋炎と診断された事があるが、当時貧血は無く、其の訴へも間もなく消失した。

3) 現病歴 昭和25年2月28日、咽喉痛及び咳嗽を伴つて38°C内外の発熱があり、配置薬の解熱剤、鎮咳剤服用により約1週間後下熱した。其の後格別異常を認めなかつたが、4月上旬より漸次顔色が悪くなり、心悸亢進が現はれ、金沢市内の或る病院で6月迄鉄剤の投与を受けた。7月に入り開業医の下で矢張り鉄剤投与と肝臓食を勧められ、約1週間続けたが、何等効果無く貧血は増強するばかりであつた。此の間食慾は概ね普通で、耳鳴、眩暈、頭痛等は認めなかつた。

昭和25年9月18日、当科に入院した。

4) 入院時の現症 体格中等、栄養は僅かに衰へてゐる。顔面並びに眼瞼結膜は著明に蒼白、皮下溢血はない。体温37.2°C、脈搏は96、整にて緊張かなり良好、舌は清浄で舌炎はない。歯齦にも腫脹及び出血はない。咽喉粘膜も蒼白の外異常はなく、扁桃腺にも異常はない。又何処にも異常のリンパ腺腫脹は触れない。

胸部 心界は略々正常、心音は心尖及び肺動脈瓣口で收縮期雑音を聴き、第2肺動脈音の亢進がある。肺では打、聴診上変化がない。胸骨の圧痛及び叩打痛はない。

腹部 一般に平坦で柔軟、抵抗圧痛はなく、肝、脾は何れも触知しない。

四肢 腱反射に異常なく、知覚異常もない。

尿 淡黄色、透明、比重1014「ウロビリノーゲン」弱陽性、蛋白、糖、「グメリン」諸反応何れも陰性。

尿 虫卵、潜血共に陰性。

血圧 最高142耗、最低0。

第 1 表 血 液 所 見

日		18/IX	21	26	29	3/X	9	16	20	23	26	28	31	1/XI	4	7	10	14	17	
月																				
赤血球数(万)		82	85	75	103	154	188	204	260	224	248	250	195	171	185	206	228	251	248	
血色素量(%)		26	25	22	32	42	41	42	42	40	43	43	35	32	31	36	38	42	41	
色素係数		1.58	1.47	1.46	1.55	1.36	1.09	1.02	0.82	0.89	0.86	0.86	0.89	0.93	0.83	0.89	0.83	0.83	0.82	
血小板数(万)		2.26	2.08	2.03	2.47	4.10	3.94	4.08	—	2.68	3.47	—	—	2.56	4.07	4.51	5.01	4.69	4.21	
白血球数		2900	2500	2200	2100	1900	2100	2800	2100	1800	2600	2800	2700	2300	2100	1900	2300	2300	2600	
白血球百分率	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	
	E	0	0	0	1.5	0.5	0.5	1.5	0.5	3.0	2.0	0.5	—	1.0	1.0	0.5	0.5	0	2.0	
	N	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0
		Mt	0	0	0	0	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0	—	1.0	0	0	0	1.5	1.0
		St	8.0	17.5	15.0	16.0	15.5	17.5	8.0	8.0	10.5	10.0	9.5	—	10.5	9.5	8.5	5.0	7.5	8.0
		II	10.0	19.0	20.0	14.5	18.5	22.5	25.0	22.0	18.5	18.5	17.5	—	17.5	18.0	13.0	8.5	7.5	16.0
		III	10.0	2.0	3.5	3.5	2.5	5.0	6.0	2.0	2.0	1.5	5.0	—	2.5	2.0	1.0	1.0	1.5	0.5
IV	0	0	1.0	0	0	0.5	0.5	0.5	0	1.0	1.0	—	0	0	0	0	0	0		
L	71.0	59.0	58.5	60.0	56.6	51.5	57.0	63.0	63.0	64.0	63.5	—	64.5	67.0	75.0	83.0	79.0	71.5		
Mon	1.0	2.5	1.5	4.5	6.0	2.5	2.0	3.5	2.5	3.0	3.0	—	3.0	2.5	2.0	2.0	3.0	1.0		
赤芽細胞(白血球中)		1	1	2	0	1	1	1	0	1	0	2	—	0	1	3	1	1	0	
網状赤血球		20	24	21	18	17	14	15	10	10	9	14	—	8	11	7	7	8	10	
絶対数		1.640	2.040	1.570	1.830	2.610	2.630	3.050	2.600	2.240	2.230	3.500	—	1.360	2.030	1.440	1.590	2.000	2.480	
凝固時間		5'			7'	5'	6'	5.5'		7.5'				6'				8'		
開始		26'			23'	20'	17'	17'		21'				16.5'				21.5'		
完結		6'	4.5'	7'	8.5'	7'	12'	9'		8.5'		9'		7.5'		9.5'		10.5'		
出血時		8單位			9單位			8單位										6單位		
血清ビリルビン																				
赤沈	1時間値	145					52					68							121	
	2時間値	167					115					117							141	
治療概要	輸血	//////																		
	薬酸	■■■■																		
	V. B ₁₂	○○○○○																		
	レ線治療				↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓	↓	

[57]

再生不良性貧血の一例

Rumpell-Leede 氏現象 陰性

血液所見 (第1表) 高色素性貧血が著しく、赤血球は大小不同症、軽度の畸形性及び多染性を示す。塩基性斑点を有するものは見当たらないが、僅少の有核赤血球と網状赤血球を20%に認める。同時に白血球数が著明に減少し、而も百分率では、顆粒白血球が減少して淋巴球が比較的に高率である。更に血小板数も著減してある。血液凝固時間 (Sahli-Fonio 氏法) は略々正常範囲内であるが、出血時間 (Duke 氏法) は軽度の延長を認める。血清着色度 (Meulengracht) は8單位で左程濃くない。血液型O型。

骨髓穿刺所見 (第2表) 入院翌日胸骨穿刺実施、塗抹染色標本では有核細胞は甚だ少なく、赤血球系、白血球系共に其の比率は減少し、有核細胞の大半が淋巴球である。且つ有核赤血球の大部分は「ノルモプラステン系」であつて、「メガロプラステン」は全く認められない。骨髓巨大細胞も見当たらない。

分葉核白血球	中性好性	4.2	6.6	5.6
	エオジン好性	1.8	1.2	0.6
	塩基好性	0	0	0
単核細胞 淋巴球 原赤芽細胞		2.2	1.8	1.6
		58.0	40.0	54.8
		0	0	0
正赤芽細胞	塩基好性	3.6	3.0	0.6
	多染性	9.6	12.0	8.0
	正染性	7.0	6.0	6.6
	核分割像	0.6	0.6	0.4
大赤芽細胞	塩基好性	1.2	0.8	0.4
	多染性	0.6	6.2	2.4
	正染性	0	1.8	1.4
	核分割像	0.2	0	0.4
骨髓巨核細胞 網状織内皮細胞 形質細胞		0	0.2	0
		0	0	0
		0	0	0

第2表 骨髓像

日		19/IX	5/X	30/X
月				
骨髓芽細胞		0.2	0.2	0
前骨髓細胞	中性好性	3.8	2.2	0.6
	エオジン好性	0	0.4	0.2
	塩基好性	0	0	0
骨髓細胞	中性好性	1.0	4.2	2.8
	エオジン好性	0	0.2	0
	塩基好性	0	0	0
後骨髓細胞	中性好性	2.4	4.2	6.0
	エオジン好性	0	0.2	0.8
	塩基好性	0	0	0
桿状核白血球	中性好性	3.6	7.2	5.6
	エオジン好性	0	0.6	1.2
	塩基好性	0	0.4	0

以上の臨床症状 血液像及び骨髓像を総合して、本患者を再生不良性貧血と診断した。尙経過中実施した諸検査を一括機述すると、「レ線胸部所見、活動性病巣は見出されない。胃液所見 (Katsh-Kalck 氏法) 遊離塩酸はなく、総酸度は最高2lで低酸症である。

胃腸「レ線検査 特記すべき所見はない。

血清微毒反応 陰性。

血液培養 陰性。

赤血球抵抗試験 (Ribière 氏法) 最小 0.44%

最大 0.34%

赤血球直径の計測 (第3表, 第1図) 当初大型赤血球多く、Price-Jones 氏曲線は右偏し、且つ稍々扁平となり、基底拡大する。

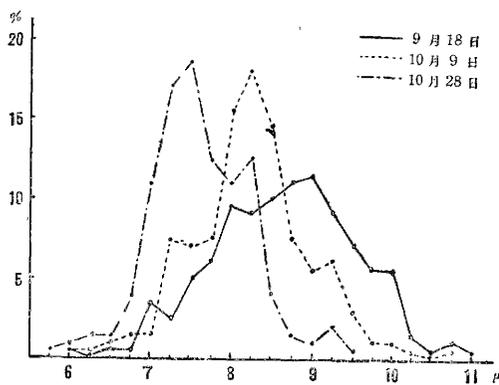
血清注射実験 (友田氏反応) 患者血清 4.0cc を家兎耳静脈に注射したが、其の成績は第4表に示す通りである。

即ち赤血球数、血色素量の減少率は軽度で、血清の催貧血性作用は陰性である。

第3表 赤血球直径分析自百分比 (%)

日	5.75	6.0	6.25	6.5	6.75	7.0	7.25	7.5	7.75	8.0	8.25	8.5	8.75	9.0	9.25	9.5	9.75	10.0	10.25	10.5	10.75	11.0
月																						
18/IX	0.5	0	0.5	0.5	3.5	2.5	5.0	6.0	9.5	9.0	10.0	11.0	11.5	9.0	7.0	5.5	5.5	1.5	0.5	1.0	0.5	
9/X	0.5	0.5	1.0	1.5	1.5	7.5	7.0	7.5	15.5	18.0	14.5	7.5	5.5	6.0	3.0	1.0	1.0	0.5	0	0.5		
28/X	0.5	1.0	1.5	1.5	4.0	11.0	17.0	18.5	12.5	11.0	12.5	4.0	1.5	1.0	2.0	0.5						

第1図 Price-Jones 氏曲線



経過 入院後 37.2°C~37.4°C の微熱出沒す。治療としては鉄剤、「ビタミン B, C の注射及び「マスタゲン」内服 (1日量 30g) を行つた上, 9月19日, 21日に取敢へず輸血 50cc. 宛実施した。21日より葉酸 (武田製「フォリアミン」) 1日量 30mg 筋注開始し, 同時に25日より輸血 100cc. 宛連日反覆した。赤血球数, 血色素量は僅か乍ら増加し始め, 心搏亢進も末日頃には輕快し, 尿中の「ウロビリノーゲン」も27日検査以後陰性となつた。(尚尿中虫卵, 潜血は頻りに検査したが毎回陰性に終つた。) 又27日より肝臟食を与へたが, 嫌悪するので3日間中止した。10月2日葉酸手持品無くなり一時中止の已むなきに至り (全量 360mg), 代りに「ビタミン B₁₂ (武田製「フレ

第4表 血清注射実験

家 兎	経 過	注射前	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間
No. 1 (2300gr)	血色素量(%)	60	60	59	61	60	61
	赤血球数(万)	466	450	430	458	459	450
No. 2 (2500gr)	血色素量(%)	75	74	71	70	70	73
	赤血球数(万)	585	595	581	555	528	574

スミン) 15r 宛隔日に5回注射した。此の間赤血球数, 血色素量は依然漸増を続け, 色素係数は1に近くなつた。10日頃には顔色も明らかに良くなつた様に思はれたが, 白血球数は毫も増加が見られず, 血小板数, 網状赤血球絶対数には稍々増加の傾向が窺はれた。然し Cabot の環状体及び Jolly 氏小体を有する赤血球は見出されなかつた。5日の骨髓像では有核細胞数は前回より稍々増加し, 赤血球系, 白血球系の比率は僅少乍ら増加したが, 何れも其の幼若細胞増殖の兆は殆んど認められず, 造血機能が再生現象を現はして來たとは断じ得なかつた。中旬過ぎ時々極く少量の衄血あつたが, 止血剤注射により間もなく消失した。18日葉酸を入手したので再び 30mg 宛筋注開始し, 同時に輸血は隔日としてみた。血色素量の増加は著明でないが, 赤血球数は増加傾向を持續した。23日眼底検査実施 (当院眼科教室を煩す)。両側乳頭蒼白, 特に左眼に於て其の周辺部は汚穢となり, 上耳側動靜脈に沿ひ出血巢が認められた。28日赤血球数 250 万となつたので, 葉酸の効果を知るべく輸血を一旦中止した (全量 2700cc.) 処が30日午後10時頃突如衄血再現し, 「トロムホーゲン」「ビタミン C. K. P.」「塩化カル

シウム」注射, 「アドレナリン」塗布等も仲々奏効せず翌朝5時頃に至り漸く止血, 然し午前10時頃より再度出血し始め, 上記諸療法により午後3時頃に至り止血し得た。爲に貧血増悪し, 心搏亢進を強く訴へ, 赤血球数も 195 万と減少したので, 輸血を再開せざるを得なくなり連日反覆した処, 血液像は漸次恢復を示した。11月11日右前膊及び右上腿部に微細な皮下溢血斑が少数出現したが, 止血療法の強化により, 1兩日中に消褪し, Lumpell-Leede 氏現象は尙陰性であつた。16日再び眼底検査を乞ふた処, 前回の出血巢は消失し, 眼底は一般に汚穢状を呈する外異常なしとの診断を得た。17日家庭の都合により退院した。尙全経過中「レ線治療は前後12回実施し, 骨髓刺戟量放射として胸骨, 両下腿及び両手に 30~50r 放射し, 出血性素質防止の意味で脾臓部に 30r 2回放射を試みた。因に放射条件は管電圧 130 KV. 管電流 3.0 mA. 濾過板 0.5mm Cu+2.0mm Al. 焦点皮膚間距離 30cm で, 「レ線発生装置は島津製「ボレスト」A号である。又 Price-Jones 氏曲線では第1図の様に大型赤血球が減少して左方に移動した。入院中の輸血総量は 4000cc., 葉酸投与量は 1100mg であつた。

考 按

再生不良性貧血に対し従来鉄療法、肝臓療法、胃腑療法其他種々の療法が爲されてゐるが、何れも殆んど奏効してゐないか、或は効果の認められる場合でも全く微温的であるに過ぎなかつた。かくて唯一のそして最良の治療法とされて來たのが反覆輸血である。即ち輸入された血液が單に赤血球数の不足を補ふ事よりも、其の血液内の有効物質が造血臓器を刺激して、萎靡してゐる再生機能を覚醒せしめるといふに基く。而して若し何時迄も再生現象が起らぬ時は脾臓摘出を行つた方が良いと小宮教授は提唱され、事實其の治験例を報告されてゐる。又大里教授の推奨された骨髓の「レ線刺戟量放射」に対しても、賛成者が可成り多いが、反対してゐる人もあり、追試して失敗した例もある様である。

近時高色素性貧血の治療に葉酸が賞用され、殊に悪性貧血には其の効果が認められてゐるが、再生不良性貧血に対しては賛否両説がある。即ち Spies は 3 例に、Goldsmith は 2 例に夫々葉酸を 5~120mg 宛連日経口的に或は非経口的に 4 週間から 6 ヶ月以上に亘つて投与したが全く無効であつたと述べた。尠が Watson 等は「レ線治療に併発した本症の或るものに葉酸が有効であることを認め、更に Gendel は原因が十分明らかでない本症の 3 例に葉酸の大量 (15~400mg) を長期間 (16日~8ヶ月) 与へて良好な結果を得たが、氏は之に対し自然寛解といふ事も一応考へて見るべきであるが、葉酸を大量而も長期間用ふる時は良果を期待し得るものであらうと述べた。本邦でも菊地教授等は葉酸の有効であつたと思はれる本症の 2 例を報告されたが、一方小宮教授は反覆輸血、葉酸併用により貧血は一旦恢復したが、輸血中止後葉酸單獨では間もなく赤血球数、血色素量が減少し始め、脾臓摘出を行つた症例を述べられた。

要之、葉酸が本症に有効に作用する場合でも、其の大量を長期間に亘つて投与しなければ

十分な治療的效果を期待し難い様である。

扱て、我々の症例では葉酸の投与量並びに期間は遺憾乍ら十分でなく、更に諸種療法を併用したので其の効果如何は俄に速断出来ないが、葉酸使用時と非使用時とを比較して、赤血球数及び血色素量の増加率に大差なく、又網状赤血球の変動から窺つても特に有効であつたとは考へられない。Darby も述べた様に、其の骨髓が増殖性未分化の像を呈する大球性貧血には葉酸は効果があるが、本例の様に骨髓が著しく増殖低下性を示すものでは効果がない様な感がする。又経過中赤血球数の漸増したのに反し、血小板数、就中白血球数が殆んど増加を示さなかつたのは、骨髓各組織には或種毒素に対し感受性の差があり、該組織が特に強烈に侵襲を蒙つた事に起因するものであるまいか。然し何れにしる前述諸療法によつて見るべき寛解を齎した事は確實であつて、何れの療法が奏効せるやを断定するのは困難であるが、恐らくは反覆輸血が主要の役割を演じたものであらう。

本症の成因に関しては諸家の意見は未だ必ずしも一致を見てゐない。即ち原發性骨髓疾患説 (Frank, 大里)、他種貧血から二次的に移行するとの説 (Pappenheim, Hirschfeld, Türk, Naegeli)、或は両者の折衷的見解を抱く人もある。本症例では原發性と考へる点に於て何等の疑問はないが、其の原因に就ては不明と云はざるを得ない。即ち既往に於て先人諸家の述べた様な疾患或は機会に遭遇した事がなく、只 3 月上旬服用した配置壳薬の解熱剤或は鎮咳剤が關係あるべく一応は有力視されるが、其の現品を入手し得ず、「アミノピリン剤」と称するものであつた事が判明してゐるに過ぎない。文献によれば「アミノピリン」を本症の原因中に挙げてあるが、たとへ夫れとしても其の服用量は患者には全く記憶がなく、左程大量でもなかつただらうと推定されてからである。又 Eppinger, Sonnenfeld 等は本症の發現に體質的因子を重視

したが、本例では夫れを裏づける様な何等の根拠もない。従來の報告でも、臨牀上屢々見られるものは其の原因多くは不明の様である。

最後に本症例は始めより網狀赤血球、多染性

赤血球或は有核赤血球を認め得たので、未だ再生不能性貧血ではなく、其の移行途上にあるものと考へられ、従つて小宮教授の所謂再生機能減弱性貧血に該当するものと思惟する。

結 語

1) 19歳の男子に見られた原發性再生不良性貧血の一例を報告した。

2) 反覆輸血、其の他貧血諸療法により、見るべき寛解を來したが、葉酸の治療的效果は確認出來なかつた。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導、御校閲を賜つた恩師平松教授に深く謝意を表しますと共に、種々御教示に与りました病理学教室渡辺教授、太田講師に深謝します。

主 要 文 献

- 1) Frank : Berlin. klin. Wochenschr., 11, Nr. 37, S. 961. u Nr. 41, S. 1062, 1915.
 2) Gendel : J. of Lab. & Clin. Med., 32, 139, 1947. 3) Goldsmith : J. of Lab. & Clin. Med. 31, 1186, 1946. 4) 小宮 : 日本臨牀, 第8巻, 第6号. 5) 菊地・説田 :

- 日本臨牀, 第7巻, 第11号. 6) 大里 : 日新医学, 第20年, 第5号. 7) Spies : J. of the Am. Med. Assoc., 130, 474, 1946. 8) Watson, Sebrell et al : Am. J. Med. Sci., 210, 463, 1945.