

病態血液学

脇坂行一 監修

内野治人 編集
刈米重夫

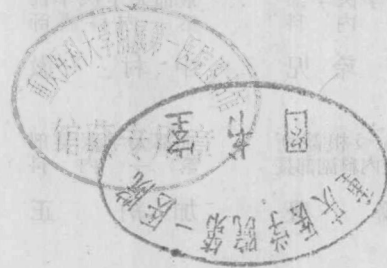


病態血液学

滋賀医科大学学長 脇坂行一 監修

京都大学教授 内野治人 編集
福島県立医科大学教授 刈米重夫

一九八一年一月十九日



南江堂

編 集 委 員

京都大学助教授

安永幸二郎

京都大学講師

高月清

京都大学講師

中村徹

天理よろづ相談所
病院血液内科部長
京都大学講師
赤坂清司

執 筆 者

滋賀医科大学
学 長

脇坂行一

京都大学医学部
第一内科教授

内野治人

京都大学医学部
輸血部講師

山岸司久

天理よろづ相談所
病院血液内科部長

赤坂清司

福島県立医科大学
第一内科講師

内田立身

京都大学医学部
第一内科講師

白川茂

金沢医科大学血液
免疫内科助教授

吉田弥太郎

福島県立医科大学
第一内科教授

刈米重夫

京都大学医学部
第一内科助教授

安永幸二郎

京都大学医学部
第一内科

大熊稔

京都大学医学部
第一内科

寮隆吉

京都大学医学部
第一内科講師

高月清

京都大学医学部
第一内科

佐藤道明

岐阜歯科大学
内科教授

外林秀紀

京都大学医学部
第一内科講師

右京成夫

近畿大学医学部
第二内科教授

山本俊夫

京都大学医学部
第一内科

森下玲児

京都大学医学部
第一内科講師

中村徹

京都大学医学部
第一内科

沢田博義

京都大学医学部
第一内科

稲垣彬

天理よろづ相談所
病院血液内科副部長

高橋豊

京都大学医学部
第一内科

加納正

広島大学原爆放射能
医学研究所内科教授

蔵本淳

神戸大学医学部
中央検査部教授

山口延男

(執筆順)

序 文

血液学における最近の進歩には目ざましいものがある。Wintrobe によると、血液が生命維持に欠くべからざるものであることは、すでに約2万年前、後期旧石器時代のオーリナシアン期の人類によって描かれたと推定されるマンモスの像の代赭色で印された心臓部から迸り出る一筋の線条によって暗示されているという。血液の神秘とその働きについては古代より多くの人々の関心の的であったが、近世の血液学の黎明は17世紀に入り顕微鏡が発明せられ、Swammerdam (1658)、Malpighi (1665)、Leeuwenhoek (1673) らが血液中の赤血球を丸い小球として観察した時に始まるといってよいであろう。その後 Funke (1851) によって色素が結晶として分離され、Hoppe-Seyler (1867) によって色素に酸素運搬能力のあることが証明されるにおよんで、赤血球の機能の重要な一面が明らかにされた。さらに Neumann, Bizzozero ら (1868) による骨髓造血機能の発見、Ehrlich およびその門下 (1891) による血球の染色解析法の開発は近代血液学発展の途を拓いた。およそ科学の発達は創意と新しい研究手段の工夫によるところが大きく、また医学の発展は他の分野における科学の進歩に支えられて今日におよんでいるものであるが、血液学においてもこれは例外ではない。細胞の観察についても Sabin ら (1921) の超生体染色法による血球の研究、Aschoff, 清野ら (1924) の生体染色法による網内系の提唱、勝沼ら (1924) による細胞の Indophenolblau 生成の研究は、血球の発生や機能に関する知見の進歩に大きく貢献した。

Dameshek (1956) は近世における血液学の歴史を3期に分け、第1期 (1856~1926) を形態学および記載的研究の時代、第2期 (1926~現在) を生理病理学の時代、第3期 (1945~未来) を化学の時代としているが、1926年は Minot, Murphy らが Whipple (1920) の貧血回復におよぼす各種食物の影響に関する研究に啓発されて悪性貧血の治療に肝臓療法が有効なことを立証した年であり、これに続く Castle (1929) の内因子、外因子の研究、Rickes (1948), Smith (1948) らのビタミン B₁₂ の精製結晶化は、従来の形態学を主とした血液学に病態生理学的研究の新しい分野の重要性を示した画期的なものであった。さらに最近の30年間における血液学の進歩は、物理学、化学、生物学等の基礎科学の発展に伴って瞠目すべきものがある。位相差顕微鏡、電子顕微鏡の発明は血球の生態観察や超微形態の究明を容易にし、組織化学、顕微分光測光法、オートラジオグラフィ等の進歩と相俟って細胞の形態と機能の関係を小器官、分子レベルにおいて解析することを可能にした。また生化学、酵素学、生物学、遺伝学等の発達は従来原因不明とされていた種々の血液疾患の本態を明らかにした。ことに Pauling, Itano ら (1949) による鎌状赤血球症における異常色素の証明は現代における分子生物学および分子病理学の端緒となり、核酸に関する生化学的研究の進歩、Watson, Crick による DNA 構造の立体模型の提唱、染色体の研究の発展とともに、血液学

のみならず生物学の進歩にも著しい寄与をした。さらに細胞の物質代謝に関する研究の進歩は細胞の機能と代謝との関係の解明に大きく貢献し、Carson ら (1956) によって発見された glucose-6-phosphate dehydrogenase 欠乏症を始めとする多くの先天性酵素異常による溶血性貧血の存在を明らかにした。また Reissman (1950), Erslev (1953) らによる erythropoietin に関する研究は赤血球産生調節機構研究の発展を促し、tracer 法を応用した細胞回転の観察や、Till, McCulloch ら (1961) による colony forming cell の研究は、血球の分化と増殖ならびにその調節に関して多くの新しい知見をもたらした。最近では小児における慢性肉芽腫性疾患 (CGD) (Bridges ら, 1959) や storage pool disease (Weiss, 1972) のように白血球や血小板における酵素異常や物質代謝異常による疾患も知られている。

また血漿蛋白についても、Tiselius の電気泳動法、超遠心分析法、免疫電気泳動法その他の分析法や、蛍光抗体法、自己抗体検査法、radioimmunoassay 等の進歩は免疫グロブリンの構造と機能や各種抗体に関する研究の発展を促し、抗体産生細胞や胸腺、リンパ球の機能と、Tリンパ球、Bリンパ球に関する知見の進歩は免疫学に飛躍的の発達をもたらした。各種の免疫グロブリンの異常症や自己免疫疾患、各種病態における免疫の関与等の解明に役立った。さらに赤血球や白血球の型に関する研究は、Rh 式血液型不適合による胎児赤芽球症の発生機序や、臓器移植における HLA 抗原の意義の研究に貢献した。血液凝固に関しても Morawitz (1904) の古典的凝血論以来多くの研究者によりその機序の解明に努力が傾けられてきたが、近年における各種凝固因子の分離精製とその作用機序に関する研究の進歩は、血小板、線溶現象に関する研究の発展と相俟って、多くの先天性ならびに後天性出血性素因および血栓症の診断と予防、治療に著しい貢献をした。

貧血についても、鉄、ビタミン B₁₂、葉酸等の欠乏による貧血や溶血性貧血のようにその病態生理を明らかにすることによって、正確な診断法と適切な治療を考究することが可能となったものが少なくない。また従来治療困難とされた再生不良性貧血も蛋白同化ステロイドによってある程度の改善が認められるようになった。さらに、かつては致死性の疾患とされた急性白血病や悪性リンパ腫も最近における化学療法との進歩と、出血、感染等に対する補助的療法の発達によって、生存期間が延長し、なおきわめて稀ではあるが急性白血病で治癒したと考えられる症例も報告されるに至っている。

このように近年における血液学の進歩は著しいものがあるが、なお未解決の問題が多く残されている。また血液の異常は造血組織の原発性疾患において認められるばかりでなく、他の種々の臓器の疾患においても血液に特徴的な変化を示す場合があり、逆に血液の異常から原発性疾患の存在を発見することもある。

私達は現在まで内科臨床において血液疾患に大きな関心を抱き、ことに病態生理の面から血液疾患の解明に努力してきたが、本書はその間に得られた経験と内外の文献を参考にして、最近における血液学の進歩をそれぞれ専門分野の人達が分担執筆したものである。近年医学はますます専門分化し、血液学もさらに各種の専門分野に細分される傾向にあるが、本書が血液学に関心を有する人

達はもとより、その他の医学研究者、ならびに臨床家にとっても、現代における血液学の動向を知り、さらに血液疾患の診療および研究を進める上で何らかのお役に立つことができるならば幸である。もともと日進月歩の血液学の全貌を限られた紙面におさめることは至難の業であり、また内容の選択、記述の統一についてもできるだけ心を用いたつもりではあるが、あるいは十分に意を尽し得なかった点があるのではないかとおそれるものである。これらの点は各位の御批判と御叱正によって今後これを改め、血液学の進歩に遅れないように努力していきたいと考えている。

終りに本書の企画ならびに編集に御尽力頂いた内野治人、刈米重夫両教授を始め、編集委員の安永幸二郎、高月清、中村徹、赤坂清司各博士および分担執筆者の各位、索引作成に御助力を頂いた大道寿美子氏、引用させて頂いた文献の著者各位、ならびに多年にわたり御協力御支援を頂いた京都大学医学部第一内科の各位に深く感謝する。また南江堂出版部の和泉隆之、宇津木俊弉、金沢隆弘、植松夢路各氏の御援助に対し厚く御礼を申し上げる。

昭和52年9月1日

脇 坂 行 一

目次

総論

1. 造血器序説	[脇坂行一・内野治人]	3
A. 血液学の歴史		3
B. 血液の構成		4
C. 造血		5
D. 血液の機能		6
E. 血液疾患の診療		7
2. 造血組織の構造	[山岸司久]	9
A. 骨髄		9
B. 脾臓		9
C. リンパ節		10
D. 胸腺		11
E. 胎生造血臓器		12
3. 血球の形態と機能		15
口絵		15
I. 正常血球の形態学	[赤坂清司]	26
A. 赤血球系		26
B. 顆粒球系		30
C. 単球系		33
D. リンパ球系		34
E. 血小板(栓球)系		35
F. 形質細胞系		37
G. 網内系		38
II. 赤血球の機能	[内田立身]	42
A. 赤血球膜とヘモグロビン		42
B. 膜面維持と Embden-Meyerhof 経路		42
C. グロビンと好氣的経路		43
D. メトヘモグロビンと還元機構		44

目 次

E. ヘモグロビンの酸素親和性と Luebering-Rapaport 経路	44
F. 赤血球膜と Na-K 交換	46
III. 顆粒球の機能	[白川 茂] 47
A. 好中球の機能	47
B. 好酸球の機能	49
C. 好塩基球の機能	50
IV. 単球およびリンパ球	[吉田弥太郎] 52
A. 単球の機能	52
B. リンパ球と免疫	52
4. 血球の産生と回転	57
I. 赤血球, 白血球の骨髓内産生	[白川 茂] 57
A. 造血組織の発生学	57
B. 赤血球の骨髓内産生	58
C. 白血球の骨髓内産生	63
II. 血球回転	[刈米重夫] 71
A. 赤血球産生能の測定	71
B. 赤血球崩壊の測定 (赤血球寿命)	77
C. 顆粒球の回転	79
D. 血小板回転	80
III. リンパ球の産生と回転	[吉田弥太郎] 83
A. リンパ球の寿命と再循環	83
B. 胸腺と胸腺由来Tリンパ球	86
C. 骨髓と骨髓由来Bリンパ球	87
D. 末梢リンパ組織におけるリンパ球産生	89
5. 止血の機序	[安永幸二郎・大熊 稔・寮 隆吉] 91
A. 止血の機序	91
B. 血小板	91
C. 血液凝固	96
D. 線維素溶解	99
6. 血漿タンパク	[高月 清] 103
I. 血漿タンパク検査法	103
A. 総タンパク濃度	103
B. 血漿タンパク分画法	103
II. 血漿タンパク各成分の性状	109
1) 糖タンパク	109

2) リポタンパク	109
3) Acute phase reactants	112
4) 補体	112
5) β_2 -microglobulin	114
III. 遺伝的欠損または異常症	115
1) 無アルブミン血症	115
2) 二峰性アルブミン血症	115
付) 薬剤によるアルブミン異常	115
3) Ceruloplasmin 欠損症	116
4) 無 transferrin 血症	116
5) Abetalipoproteinemia	116
6) Tangier 病	116
7) Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency	117
8) 補体の欠損症	117
9) Hereditary angioneurotic edema	117
10) 無フィブリノーゲン血症, 免疫グロブリン欠損	117
IV. 免疫グロブリン	118
A. 免疫グロブリンの分子構造	118
B. 免疫グロブリン各クラスの性状	120
1) IgG	121
付) 免疫グロブリンのアロタイプ: Gm 因子	121
2) IgA	123
3) IgM	123
4) IgD	124
5) IgE	124
6) γ L-グロブリン	124
C. 免疫グロブリンの系統発生と個体発生	125

各論

カラー口絵	131
I. 赤血球系	141
I. 総説	[脇坂行一・内野治人] 141
A. 赤血球系疾患概説	141
B. 赤血球系指数	141

101	C. 分 類	144
111	II. 再生不良性貧血	[山岸司久] 148
111	A. 定 義	148
111	B. 発生頻度	148
111	C. 病型分類	148
111	D. 再生不良性貧血の原因物質ないし薬剤	148
111	E. 発病機序	148
111	F. 血液学的所見	149
111	G. 症 状	150
111	H. 診 断	150
111	I. 鑑別診断	150
111	J. 経過および予後	151
111	K. 治 療	151
111	L. 再生不良性貧血の特殊型および類縁疾患	153
111	1) Fanconi 型の再生不良性貧血	153
111	2) 赤芽球癆症	153
111	3) Aplastic anemia-PNH syndrome	154
111	4) 肝炎後再生不良性貧血	155
131	III. 鉄欠乏性貧血	[刈米重夫・佐藤道明] 157
131	A. 成 因	157
131	B. 病態診断	159
131	1) 鉄欠乏の進展	159
131	2) 臨床症状	159
131	3) 血液学的所見	160
131	4) 診 断	161
131	5) 鑑別診断	161
131	C. 治 療	162
151	IV. 鉄芽球性貧血	[刈米重夫] 166
151	A. 定 義	166
151	B. 病態生理	166
151	C. 分類および臨床症状	166
151	1) Hereditary sideroblastic anemia	166
151	2) Acquired refractory sideroblastic anemia	168
151	3) Reversible sideroblastic anemia	168
151	4) Pyridoxine responsive anemia	169

D. 治 療	169
V. 巨赤芽球性貧血 [内野治人・外林秀紀・右京成夫]	170
A. ビタミン B ₁₂ および葉酸代謝	170
1) ビタミン B ₁₂	170
2) 葉酸代謝	172
B. B ₁₂ 欠乏症	175
1) 悪性貧血	175
2) 悪性貧血の概念	176
3) 臨床症状	176
4) 検査所見	176
5) 合併症	178
6) 診 断	178
7) 鑑別診断	178
8) 経過と予後	178
9) 治 療	179
C. 葉酸欠乏症	180
1) はじめに	180
2) 原 因	180
3) 診 断	182
4) 鑑別診断	183
5) 治 療	183
D. その他の巨赤芽球性貧血	184
1) 先天性代謝異常における巨赤芽球性貧血	185
2) 後天性代謝異常における巨赤芽球性貧血	185
VI. 溶血性疾患 [山本俊夫]	186
A. 溶血性疾患における共通の病態	186
1) 赤血球崩壊増加に直接関連する病態	186
2) 骨髄の溶血赤血球代償に関連する病態	189
B. 溶血性疾患の分類	190
C. 赤血球内在性病因	191
1) 遺伝性疾患	191
2) 後天性疾患	197
D. 赤血球外在性病因	198
1) 抗体を証明するもの	198
2) 赤血球断片化症候群	201

3) 後天性赤血球膜障害	202
4) 網内系内赤血球異常滞留	203
Ⅶ. 血色素異常による疾患 [山本俊夫]	204
A. 血色素の正常構造	204
B. 異常血色素症	205
C. サラセミア症候群	210
Ⅷ. 続発性貧血 [刈米重夫・森下玲児]	214
A. 総 説	214
1) 造血器疾患に伴う貧血	214
2) 悪性腫瘍による貧血	215
3) 胃腸疾患による貧血	215
4) 肝疾患に伴う貧血	216
5) 腎疾患に伴う貧血	216
6) 感染症の貧血	217
7) 内分泌の貧血	217
B. 胃切除後(消化器疾患)貧血	218
Ⅸ. 真性多血症 [山岸司久]	221
1) 定 義	221
2) 発生頻度	221
3) 疾 状	221
4) 血液学的所見	222
5) 診 断	223
6) 経過・予後	223
7) 治 療	223
2. 白血球系	227
I. 総 説 [脇坂行一・中村 徹]	227
A. 各白血球系の数異常	227
1) 好中球数異常	227
2) 好酸球数異常	229
3) 好塩基球数異常	230
4) 単球数異常	230
5) リンパ球数異常	230
B. 白血球機能異常	230
1) 好中球機能異常	230
2) リンパ球機能異常	232

C. 白血球（顆粒球）形態異常	232
1) 核異常	232
2) 細胞質異常	233
II. 白血球減少症および無顆粒球症	[沢田博義] 235
A. 概 念	235
B. 成因および病態生理	235
C. 症 状	238
D. 診 断	239
E. 治 療	239
III. 顆粒球増多症	[稲垣 彬] 241
A. 概 念	241
B. 成因（白血球産生と制御メカニズム）	241
C. 顆粒球増多症をきたす疾患	244
D. 類白血病反応	246
E. 治 療	247
IV. 慢性白血病	[内野治人] 248
A. 概 念	248
B. 慢性骨髄性白血病	248
1) 定義および概念	248
2) 成 因	248
3) 病態生理	249
4) 症 状	255
5) 経 過	256
6) 診 断	258
7) 治 療	258
8) 予後ならびに生存期間	260
C. 慢性リンパ性白血病	260
1) 定義および概念	260
2) 成 因	260
3) 病態生理	261
4) 症状, 診断ならびに経過	263
5) 治 療	263
V. 急性白血病	[中村 徹] 265
A. 概 念	265
B. 成 因	265

1) ウイルス	265
2) 放射線	265
3) 遺伝素因	266
4) 化学薬品	266
C. 病態生理	266
1) 年齢・性別頻度	266
2) 分類	268
3) 臨床症状	270
4) 検査所見(血液学的所見)	271
5) 臨床経過・予後	273
D. 診断	273
E. 治療	276
1) 化学療法	276
2) 補助療法	282
VI. 骨髄線維症	[中村 徹] 287
A. 定義	287
B. 病態生理	287
C. 症状	288
D. 血液学的検査成績	288
E. 診断	290
F. 治療	290
G. 予後	292
VII. 赤白血病	[中村 徹] 294
A. 概念	294
B. 成因	294
C. 病態生理	294
D. 診断	296
E. 治療	298
VIII. 骨髄増殖性疾患	[内野治人] 299
A. 概念	299
B. 病態生理	299
3. リンパ網内系	303
I. 総説	[脇坂行一・内野治人] 303
A. リンパ網内系の構造	303
1) リンパ系	303

2) 網内系	303
3) 大食細胞系(単球-食細胞系)	303
B. リンパ網内系の機能	304
1) リンパ球の機能	304
2) 網内系機能	304
C. リンパ網内系疾患	305
II. 脾腫	[高橋 豊] 308
A. 脾機能亢進症	308
B. 脾臓の腫大と機能亢進	309
C. 赤血球の抑留と破壊	309
1) 遺伝性球状赤血球症	311
2) 赤血球酵素異常による先天性溶血	312
3) 後天性自己免疫性溶血性貧血	312
4) 門脈血行障害によるうっ血性脾腫	313
D. 脾腫と顆粒球減少	315
E. 脾腫と血小板減少	315
F. 脾腫の治療	317
III. 悪性リンパ腫	[白川 茂] 322
A. 概念	322
B. 成因	322
C. 病態生理	322
1) 年齢・性頻度	322
2) 病型分類	322
3) 臨床症状	328
4) 検査所見	329
5) 経過・予後および合併症	330
D. 診断および鑑別診断	332
E. 治療	335
IV. 細網症	[赤坂清司] 339
A. Gaucher 病	339
B. Niemann-Pick 病	340
C. Histiocytosis X	343
1) Leterer-Siwe 病	343
2) Hand-Schüller-Christian 病	344
3) 好酸球骨肉芽腫	345

D. 狭義の細網症	345
1) 白血性細網内皮症	346
2) Histiocytic medullary reticulosis	349
3) Immunoblastic lymphadenopathy	351
4) 皮膚細網症	352
E. リンパ網内系疾患細胞の運動形態と走査電子顕微鏡	356
4. 形質細胞系	361
I. 総 説	[脇坂行一・高月 清] 361
II. Mタンパクの臨床的意義	[高月 清] 364
III. 骨 髄 腫	[高月 清] 368
A. 概念・歴史	368
B. 病態生理	368
1) 頻度・年齢・性	368
2) 病型と病期	369
3) 骨の変化	370
4) 血液学的所見	370
5) タンパク異常	373
6) 腎 障 害	375
7) 神経症状	375
8) その他の生化学的検査所見	375
9) アミロイドーシス	376
C. 経過と予後	376
D. 診 断	376
E. 治 療	377
付) 多発性神経炎, 内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia	379
IV. 原発性マクログロブリン血症	[加納 正] 383
A. 本態と病因	383
B. 病態生理	386
C. 予後と治療	388
D. 関連疾患	388
1) 慢性寒冷凝集素病	388
2) μ 鎖 病	389
3) 7Sマクログロブリン血症	389
V. Heavy chain 病	[高月 清] 391
A. IgG heavy chain 病	391

B. IgA heavy chain 病	392
C. IgM heavy chain 病	392
VI. アミロイドーシス	[高月 清] 393
A. 概 念	393
B. 成 因	394
C. 病態生理	394
D. 診 断	395
E. 治 療	396
VII. 免疫不全症	[加納 正] 397
A. 免疫組織の発生, 機能およびその分析法	397
B. 原発性免疫不全症	399
C. 続発性免疫不全症	410
D. 食細胞系の異常	414
E. 補体系の異常	416
5. 血小板および凝固・線溶系	421
I. 総 説	[脇坂行一・安永幸二郎] 421
A. 血小板および凝固・線溶系疾患の分類	421
B. 出血性素因における出血症状	421
C. 血小板および凝固・線溶系疾患の検査	425
II. 血管障害による出血性素因	[大熊 稔] 429
A. 止血に関与する血管の機能	429
B. 血管機能の臨床検査	430
C. 血管性紫斑病	430
III. 血小板異常による出血性素因	[安永幸二郎] 440
A. 血小板減少性紫斑病	440
1) 特発性血小板減少性紫斑病	440
2) 先天性血小板減少症	446
3) 続発性血小板減少症	446
B. 血小板血病	451
C. 血小板機能異常症	453
IV. 凝固異常による出血性素因	[蔵本 淳] 459
A. 血友病および類縁疾患	459
1) 血友病	459
2) その他の遺伝性凝固因子による出血性疾患	461
B. 第 XIII 因子欠乏症	463