



血液 blood は身体の重要な構成成分で、全血液量 total blood volume は体重のおよそ8%を占め、成人（体重60kgの場合）では約5Lにも達します。ちなみに、血液の pH は7.35～7.45、比重は1.05と記憶しておいてください。

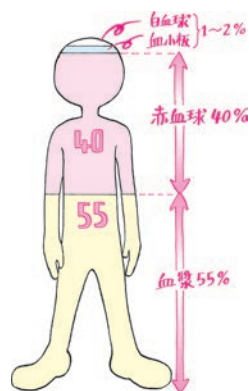
A

血液成分概説

A 血液成分概説

血液には45%の有形成分と、55%に及ぶ液体成分があります。この有形成分は**血球 blood cell**と呼ばれ、赤血球、白血球、血小板の3つに大別されます。そして、液体成分には蛋白質、脂質、糖、電解質、ビタミンなどさまざまな物質が溶け込んでおり、**血漿 blood plasma**と呼ばれます。

血液は血管外に出ると、血漿中から凝固因子が析出し、速やかに固まります。例えば、試験管の中に血液を放置すると、ゲル状沈殿物と上澄み液に分かれます。そして、このゲル状沈殿物を**血餅 blood clot**、上澄み液を**血清 blood serum**と呼びます。つまり、血球に凝固因子のフィブリン fibrin (※ p.173) が加わったものが血餅で、血漿からフィブリンのもととなる凝固因子を除いたものが血清です。



B 血球 blood cell

1 赤血球 red blood cell, erythrocyte

赤血球の形態と役割

● 形態

赤血球の形態は、実際は“球”ではなく、両面が凹んだ円盤状を呈しています (p.3図1)。この形態は、変形しやすく、毛細血管のような狭い場所をすり抜けるときに大変便利です。

染色後に顕微鏡で観察すると、凹んだ中央の部分は染まり方が薄いため明るく見え、この部分が直径の1/3を超えることはありません。図2 (p.3) は末梢血塗抹 Wright-Giemsa 染色^{ライト ギムザ} * 標本

* Wright-Giemsa 染色

Wright 染色の後に Giemsa 染色を行う二重染色法で、血液内科の分野では最も一般的な染色法です。Wright 染色では塩基性物質が青く染まるので、核内のヒストン蛋白や細胞質の好塩基性顆粒の観察に便利です。一方、Giemsa 染色では酸性物質が赤く染まり、ヘモグロビン hemoglobin や細胞質の好酸性顆粒がはっきりします。

で、薄暗い赤色に染まった正常赤血球が観察されます。

図1 正常赤血球の形態

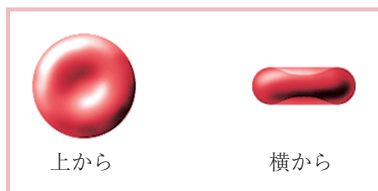
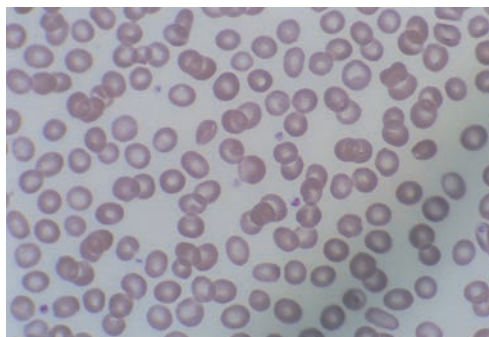


図2 正常赤血球の末梢血塗抹 Wright-Giemsa 染色標本



● 役割

赤血球は肺で得た酸素を組織に運搬する業務を担当します。しかも、運搬に関係のない余分な構造物を全部捨ててしまったプロの運搬人です。そのため、赤血球には核がありません。したがって、DNA を複製して細胞分裂することはもちろん、RNA に転写して蛋白質を合成することもできません。また、細胞表面に主要組織適合遺伝子複合体^{*1}が発現していないので、広く輸血に用いることができます。

このように、蛋白質を合成しないのであれば、リボソーム^{*2}も不要です。さらに、赤血球にはミトコンドリア^{*3}もありません。したがって、TCA サイクル^{*4}を回してエネルギーを獲得することはできません。もちろん赤血球にもエネルギーが必要ですが、主として Embden-Meyerhof 経路 (EM p.63)、一部はペントースリン酸経路を回してやり繰りしています。いずれも嫌気性代謝なので、エネルギー獲得効率は劣ります。

また、組織で生じた CO₂ は、拡散によって血漿から赤血球内に入り肺へと運ばれます。

* 1 主要組織適合遺伝子複合体 major histocompatibility complex (MHC)

非自己組織の拒絶に関与する重要な遺伝子領域のことで、ヒトでは第6番染色体短腕 (6p) にあります。ヒト白血球抗原 human leukocyte antigen (HLA) と呼ばれます。

* 2 リボソーム ribosome

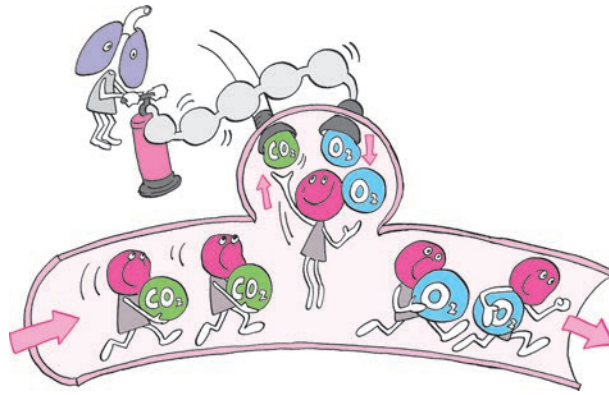
細胞内の小器官で、主に粗面小胞体に付着していますが、一部は細胞質内に遊離しています。リボソームは、蛋白質合成のための装置で、ここで作った蛋白質を粗面小胞体に向けて送り出します。

* 3 ミトコンドリア mitochondria

ほとんどすべての細胞に存在する糸状、杆状あるいは顆粒状の細胞内小器官です。酵素を利用して (酸化的代謝によって) アデノシン三リン酸を産生します。ミトコンドリアは細胞内小器官にもかかわらず、細胞の核が有する DNA とは別に、独自の DNA を有しています。この DNA は母親由来です。

* 4 TCA サイクル tricarboxylic acid cycle

生物にとって最重要の代謝経路で、この回路によってエネルギーが取り出されます。TCA サイクルはミトコンドリア内の可溶性部分に存在しています。クエン酸回路 citric acid cycle とも呼ばれます。



■ヘモグロビン（血色素） hemoglobin (Hb)

●酸素の運搬と血の色

上述したように、赤血球はプロの運搬人ですが、Hbはその荷台に相当します。つまり、ここに酸素を載せて血管内を駆け回り、末梢組織の求めに応じて酸素を供給します。また、血液が赤く見えるのは、赤血球がHbを含んでいるからです。

●構造

Hbは、ヘム heme とそれを包むグロビン globin からなります。ヘムは鉄を結合したポルフィリン環（ポルフィリン鉄錯塩）で、1分子当たり鉄1原子を含んでいます（図3）。そして、グロビンは2対（4つ）のペプチド鎖から構成される蛋白質で、そのペプチド鎖には α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖、 δ 鎖、 ϵ 鎖、 η 鎖の6種類があります。ただし、 δ 鎖、 ϵ 鎖、 η 鎖は発生初期のみにみられ、その後は消失します。

成人ではHbの96%が2本の α 鎖と2本の β 鎖の組合せ（図4）ですが（これをHbAと呼ぶ）、胎児ではHbの80%以上が2本の α 鎖と2本の γ 鎖からできています（これをHbFと呼ぶ）。HbFはHbAよりも酸素親和性が高く、胎生環境に適しています。そして、肺呼吸を始めると、HbFは急速に低下してHbAに置き換わっていきます。

図3 ヘムの構造式

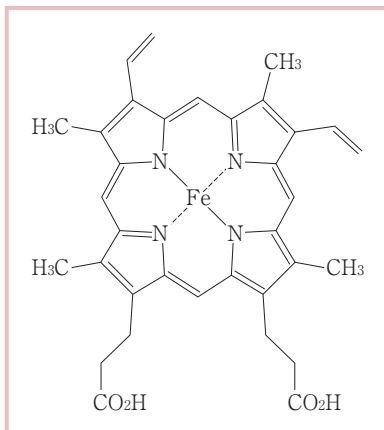
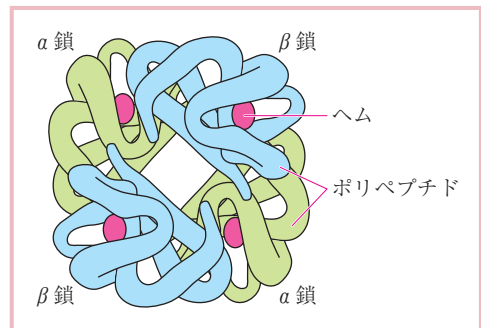


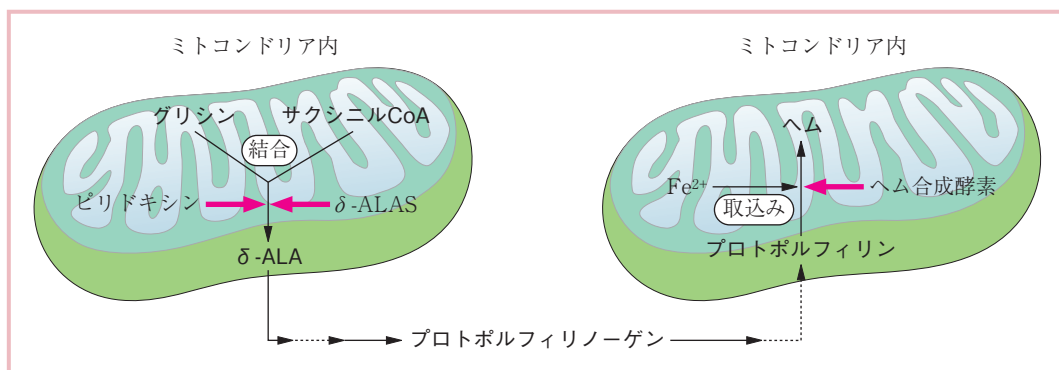
図4 ヘモグロビンの模式図



● ヘム合成経路

まず、図5をご覧ください。

図5 ヘム合成経路の概略



ヘムの合成は、アミノ酸の一種であるグリシン glycine とサクシニル CoA^{*1}が、 δ -アミノレブリン酸合成酵素 (δ -ALAS) とピリドキシン^{*2}の働きによって δ -アミノレブリン酸 (δ -ALA) になるところから始まります。この作業は赤芽球のミトコンドリア内で行われますが、その後 δ -ALA はミトコンドリア外に出て数回の代謝を受け、プロトポルフィリノーゲン protoporphyrinogen となってミトコンドリア内に戻ってきます。ここでプロトポルフィリン protoporphyrin となった後、ヘム合成酵素の働きで鉄 (Fe^{2+}) を取り込み、ヘムができていきます。しかし、この過程に異常があり、プロトポルフィリンが誕生しなかったり、ヘム合成酵素が作用しなかったりすれば、鉄はじっとミトコンドリア内で待っていなければなりません。すると、鉄は赤芽球のミトコンドリア内にどんどん蓄積してしまいます。

■ 酸素解離曲線 oxygen dissociation curve

STEP

● 酸素解離曲線とは

赤血球は、荷台の Hb にどんどん酸素を積み込んで運搬し、末梢組織に到着すると荷台から酸素を降ろして組織に渡します。それでは、積み込む場面と降ろす場面を赤血球はどのように識別しているのでしょうか。その秘密は図6 (p.6) の酸素解離曲線にあります。

酸素解離曲線は横軸に酸素分圧 (酸素がどれだけ血中に溶けているか)、縦軸に酸素飽和度 (荷

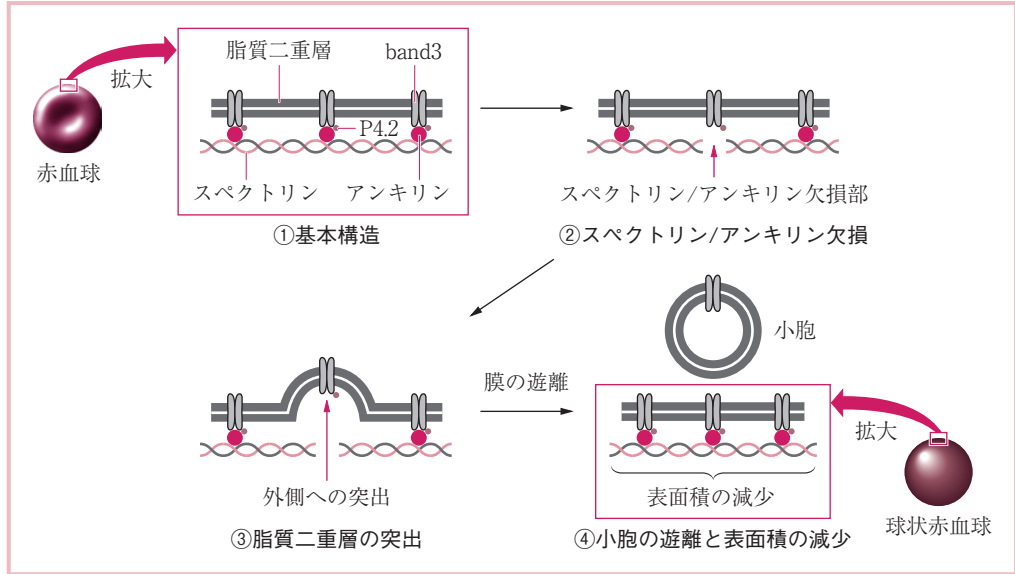
* 1 サクシニル CoA succinyl-CoA

CoA (補酵素 A) の SH 基がコハク酸とチオエステル結合したものです。クエン酸回路を構成する一員で、メチオニン、バリン、イソロイシンなどのアミノ酸はサクシニル CoA となってクエン酸回路へ入ります。

* 2 ピリドキシン pyridoxine

ビタミン B 複合体の1つで、生体内ではピリドキサリリン酸に変化して、アミノ酸代謝で重要な働きを演じます。

図14 赤血球膜の構造と球状赤血球



● 遺伝様式

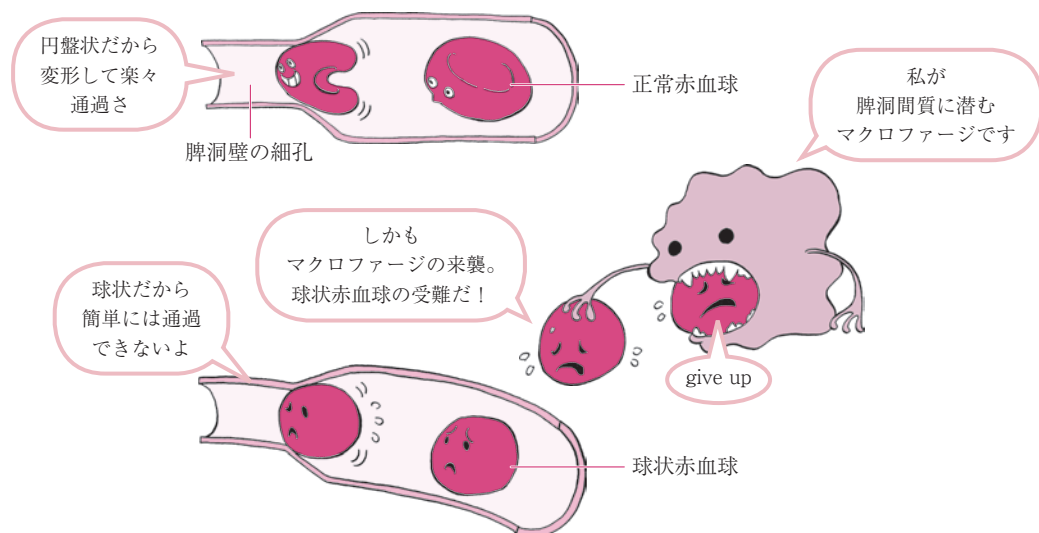
蛋白質をコードする遺伝子のどれかに異常があれば本症を生じるので、本症は単一疾患ではなく症候群になります。本症の約80%は常染色体優性遺伝しますが、一部に常染色体劣性遺伝をとるタイプや孤発例があります。なお、わが国ではアンキリンの異常が約40%、spectrinの異常が約30%を占めています。

● 病態

赤血球が球状になると、脾臓を通過する際に大問題に直面します。赤血球は脾洞壁の細孔を潜り抜けなければなりません、その直径は細いところでは $2\mu\text{m}$ しかありません。しかし、赤血球の直径は $7\mu\text{m}$ なので、大きく変形しないと、細孔に引っかかってしまいます。円盤状の赤血球であれば簡単に変形できますが、球状赤血球ではこれできません。しかも、脾臓には白血球が多数存在するため、これらの細胞がエネルギーを使ってサイトカインを分泌するので、必然的に脾臓の血管は低血糖状態、アシドーシス*状態（高乳酸血症）になっています。嫌気性解糖しかできない赤血球にとっては、脾臓の血管はもともと難所ですが、ここで足止めされた球状赤血球には大きな負荷が加わります。すると、脂質二重層の突出はさらに著しくなり（細胞骨格の“弱い部分”だけでなく、“やや弱い部分”も遊離し）、ますます球状になります。これを“条件付け conditioning”と呼びます。そして、脾洞間質に潜むマクロファージ系細胞に見つかって貪食されれば、その役割は終わってしまいます（血管外溶血）。

* アシドーシス acidosis

細胞外液（血液など）に H^+ が過剰に蓄積する病態です。アシドーシスでは、動脈血のpHが7.35未満となるため、酸血症とも呼ばれます。



● 症状

● 三徴

血管外溶血を来すため**貧血**、**黄疸**、**脾腫**を呈します。ただし、赤血球造血には十分な予備能があるので、溶血を造血でカバーできれば貧血は軽度です。黄疸は、軽度であれば皮膚の色調によっては目立たないこともあります。脾腫は必発ですが、患者の多くは気づきません。したがって、出生時からの異常であるにもかかわらず、本症はしばしば年長児以降に診断されます。

● 臨床的エピソード

定期健康診断で見つかるケースも多々ありますが、次の2つのケースが特徴的です。

1つは**胆石**で、**高ビリルビン血症**が続く本症では10歳を過ぎるころから高頻度に認められます。もう1つは**伝染性紅斑**の原因である**パルボウイルス B19**の赤芽球感染による**無形成発作** (☞ p.47)で、急性赤芽球癆とも呼ばれます。

● 検査

● 末梢血・骨髄

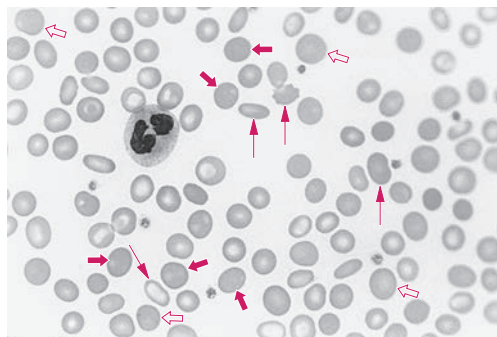
溶血性貧血の原則どおり、末梢血で**網赤血球**が**著増**、骨髄は**赤芽球優位の過形成**となります。

末梢血塗抹標本ではもちろん多数の**球状赤血球** spherocyte を認めますが、表面積が少なくなった**赤血球**は同時に**小型**になります。なお、平面状の塗抹標本では球状か否かわからないと思われるかもしれませんが、球状赤血球には**中央の陥凹が存在しない**ので、この部分にあるはずの明るさが無いところから推測できます (p.62 図15)。

ところで、**小型の赤血球**が多数出現する本症では、**正球性貧血**ではなくて**小球性貧血**になるはずだと思われるかもしれませんが、実際、平均赤血球容積 (MCV) は低下しますが、比較的大型の**網赤血球**が**著増**する影響で、MCV は正常下限である**80**を下回ることはまれです。一方、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) は正常なので、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) は正常上限である**37**をしばしば**超えます**。したがって、本症は MCH で分類すれば**正球性正色素性貧血**、MCHC で分類すれば**正球性高色素性貧血**となりますが、一般には“正球性正色素性貧血である”

とする記載が多いようです。

図15 遺伝性球状赤血球症の末梢血塗抹 Wright-Giemsa 染色標本



小型の球状赤血球（↑）と奇形赤血球（↑）の増加が認められます。また、青みがかって見える多染性赤血球（網赤血球：↑）も増加しています。



● 生化学検査

溶血性貧血の原則どおり**血清間接ビリルビン値上昇**、**ハプトグロビン値低下**、**LDH 値および AST 値の上昇**を認めます。また、尿中および糞便中のウロビリノーゲン排泄量は増加します。

● 膜の脆弱性の検査

本症は、赤血球膜に欠陥があるため、浸透圧に対して脆弱 fragile です。そこで、**赤血球浸透圧抵抗試験***1や**自己溶血試験***2でその脆弱性を証明します。

● 治療

球状赤血球を円盤状に戻す方法はありません。ただし、球状赤血球の酸素運搬能に問題がある訳ではありません。そこで、**脾臓での血管外溶血を阻止するために脾摘出術**（脾摘）を行います。脾摘の効果は非常に大きく、赤血球寿命が延長し、**貧血は大幅に改善**されます。溶血しなければビリルビンも大量に産生されないので、**黄疸は消失**し、胆石のリスクもなくなります。なお、脾摘を行っても赤血球は球状のままであり、膜の脆弱性も残りますが、脾臓で条件づけを受けなくなるので、脾摘以前よりも改善されます（極端な小型球状赤血球は消失し、浸透圧抵抗試験の成績も正常に近づく）。

免疫能の発達が未熟な幼少時期の脾摘は重篤な感染症を招く懸念があるため、原則として**6歳**ころまで待ってから行います。

*1 赤血球浸透圧抵抗試験 erythrocyte osmotic fragility test

赤血球を低張食塩水に浮遊させると、水分は薄い方から濃い方に移動するので、赤血球は水膨れ状態になります。この水膨れ状態が、どの程度まで破裂せずに耐えられるかを調べる検査です。正常赤血球はある程度まで浸透圧低下に耐えられますが、表面積が少なくなった球状赤血球には膨らむ余地がないので、容易に破裂してしまいます。つまり、球状赤血球は正常赤血球に比べて軽度の浸透圧低下で溶血します。

*2 自己溶血試験 autohemolysis test

赤血球を37℃に保った血清中に48時間無菌状態で浮遊させ、自発的溶血量を測定する検査です。血管内と異なり、試験管内ではブドウ糖の供給がありません。したがって、低血糖状態となった球状赤血球は大きな負荷を与えられることになり、ますます球状になります（条件づけ）。そして、ついには溶血してしまいます。

3 酵素異常による遺伝性溶血性貧血



赤血球はプロの運搬人に徹するため、余分なものを全部捨ててしまいました。しかし、赤血球もエネルギーがなければ生存できません。そこで、^{エムデン} Embden-Meyerhof経路^{*1} (嫌気性解糖系)、^{マイヤーホフ} ペントースリン酸経路^{*2}などの必要最小限の代謝経路を保持しています。そして、その代謝経路のどこかに異常があれば、構造を維持できなくなって溶血してしまいます。このタイプの疾患は10種類以上報告されていますが、ここでは臨床比較的重要なPK欠乏症とG6PD欠乏症を取り上げます。前者はEmbden-Meyerhof経路、後者はペントースリン酸経路に作用する酵素の異常です。

■ ピルビン酸キナーゼ欠乏症 pyruvate kinase (PK) deficiency

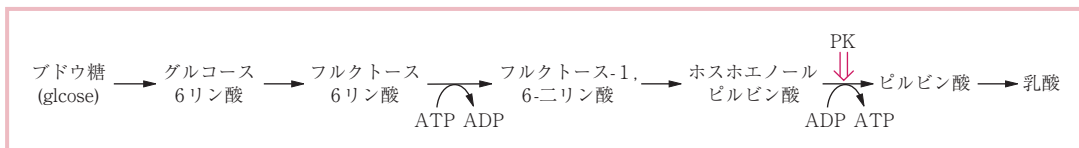
STEP

● 病態

ピルビン酸キナーゼは Embden-Meyerhof経路 (EM経路) の最終段階に作用する酵素で、ホスホエノールピルビン酸 phosphoenolpyruvate をピルビン酸 pyruvate に変換します。この経路を必要な範囲で紹介すると、図16のようになります。

本症は、ピルビン酸キナーゼをコードする遺伝子の変異によってその産生能が低下する疾患で、常染色体劣性遺伝します。本症ではアデノシン三リン酸 (ATP) を十分に獲得できないため、赤血球はエネルギー欠乏状態に陥ります。すると、弱った赤血球はチャネルの開閉や能動輸送ができなくなり、細胞内外のイオンバランスが悪くなって変形します。変形した赤血球は脾臓を通過する際に過酷な環境に耐えられず、さらに変形してマクロファージ系細胞に貪食されてしまいます (血管外溶血)。

図16 EM経路の略図



* 1 Embden-Meyerhof経路

嫌気的な条件下でブドウ糖 glucose を乳酸に代謝して、エネルギーを生産 (つまりアデノシン三リン酸を生成) する主要な経路です。

* 2 ペントースリン酸経路 pentose phosphate pathway

解糖系の1つで、Embden-Meyerhof経路からグルコース6リン酸のところで分岐します。還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) やリボースなどを供給することにより、核酸の生合成に関与しています。

E

溶血性貧血