

症 例 報 告

Bicytopenia を来し、骨髓の膠様変化を認めた
神経性無食欲症の 2 症例Gelationous bone marrow with bicytopenia
in two cases of anorexia nervosa

山 口 法 隆¹⁾ 木 村 之 彦¹⁾ 荘 司 奈穂子¹⁾
 内 田 淑 子¹⁾ 岩 瀬 理¹⁾ 栗 山 讓¹⁾
 伊 藤 良 和¹⁾ 宮 澤 啓 介¹⁾ 大屋敷 一 馬¹⁾
 富 沢 治²⁾ 芹 澤 博 美³⁾

¹⁾東京医科大学内科学第一講座²⁾東京医科大学精神医学講座³⁾東京医科大学病院病理部

【要旨】 貧血,白血球減少を伴い,骨髓では膠様髓と漿液性脂肪萎縮を認めた神経性無食欲症 (以下 AN) の 2 症例を経験した. 症例 1 は溶血所見を, また症例 2 では鉄欠乏状態を認め, AN における貧血の原因として, 単に膠様髓による造血異常のみならず, 摂食障害を背景とする種々の修飾因子が関与していることが考えられ, その病態の多様性が示唆された. 2 症例とも栄養状態の改善とともに体重増加, および血液学的所見も改善した. 近年 AN の患者数の増加がみられることから, 血液異常所見への注意が必要と考えられる.

はじめに

神経性無食欲症 (AN) は若年女性に多くみられ, 精神的な基盤のうえに起こる食欲不振, 痩せ, 無月経などの内分泌異常を主徴とする疾患である. AN では様々な血液学的異常が認められるが, 病態の主体は低栄養による骨髓の膠様変化であると考えられている. 今回我々は, 白血球減少, 貧血および膠様髓を来し, 栄養状態改善に伴い血液学的異常所見の改善を認めた AN を 2 症例経験した. 近年, 我が国でも AN の症例が増加しており, その血液学的異常を考える上で貴重であり, ここに報告する.

症 例

症例 1; 23 歳女性.

主訴; 全身倦怠感.

既往歴; 特記すべき事項なし.

家族歴; 父: 高血圧.

現病歴; 平成 7 年より全身倦怠感, 無月経を自覚し, 平成 9 年 7 月他院にて末梢血白血球減少ならびに貧血 (WBC 1,800/ μ l, Hb 10.4 g/dl) を指摘され, 当院を紹介受診した. 著しい体重減少を認め摂食障害が疑われたため精神科に入院となった.

入院時現症; 身長 165 cm, 体重 34.5 kg, 眼球結膜に黄

2001 年 5 月 9 日受付, 2001 年 11 月 1 日受理

キーワード: 膠様髓, 神経性無食欲症, 貧血, bicytopenia

(別刷請求先: 〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6 丁目 1 番 1 号 東京医科大学内科学第一講座 山口 法隆)

表1 検査所見

Hematologic Findings			Biochemical Findings		
	症例1	症例2		症例1	症例2
WBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	2,900	2,200	Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	7	6
Granulocytes (%)	54.6	57.0	TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	448	374
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	290	218	Ferritin (ng/dl)	19.5	1.0
Hb (g/dl)	9.0	4.8	Vit B12 (pg/dl)	2,100	950
MCV (μm^3)	109.0	74.8	Folic acid (ng/ml)	7.2	4.0
PLTs ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	18.0	27.3	Epo (mU/ml)	195	286
Ret (%)	64.9	14.0	Haptoglobin (mg/dl)	65	106
Acanthocytosis	(+)	(+)	TP (g/dl)	4.8	5.9
NCC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	6.0	5.6	Alb (g/dl)	3.3	3.9
Cellularity	Hypo	Hypo	T-cho (mg/dl)	99	191
Gelatinous change	(++)	(+)	TG (mg/dl)	59	74
Fat cell (%)	24.0		β -lypoprotein (mg/dl)	190	345
M/E	3.35	3.25			

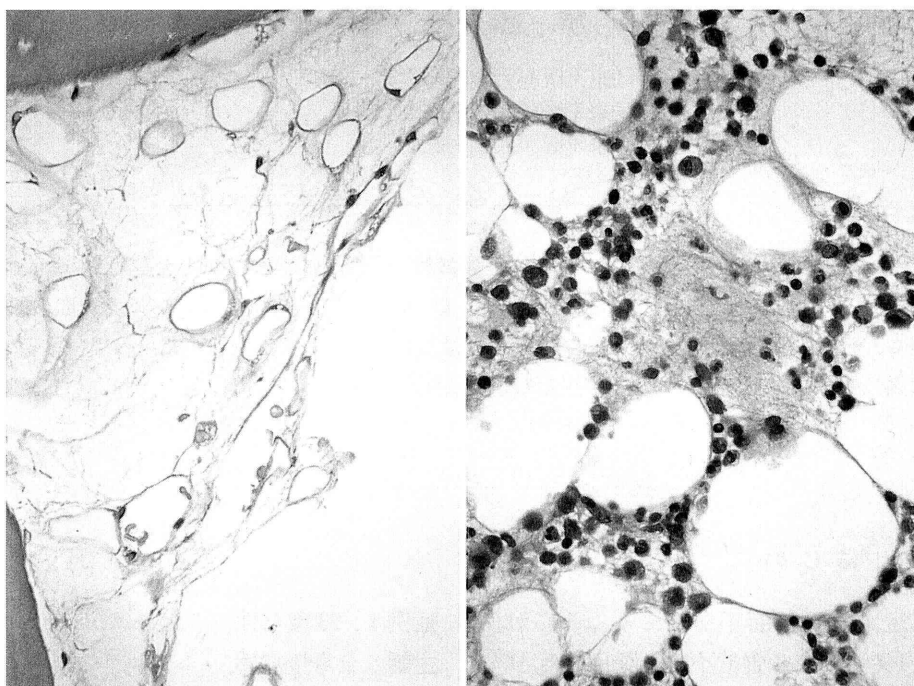


図1 神経性無食欲症の骨髓像

A. 症例1の骨髓生検像 ($\times 200$, Giemsa 染色)

高度の骨髓低形成で、脂肪細胞が散見されるが萎縮しており、その間質は淡く染色される無構造物(膠様変化)で占められている。

B. 症例2の骨髓クロットセクション組織像 ($\times 200$, Giemsa 染色)

部分的に骨髓低形成で、その部位における膠様変化および脂肪細胞萎縮が認められる。

疸なく、眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節は触知せず。胸部理学的所見に異常もなく、肝脾は触知せず、浮腫はなかった。

症例2: 21歳女性。

主訴; 全身倦怠感。

既往歴および家族歴; 特記すべき事項なし。

現病歴; 平成7年より食思不振・体重減少出現し、同年8月より無月経を自覚した。平成8年当院精神科にてANと診断された。平成9年6月Hb 5.2 g/dlと貧血を認めたため当院入院となった。

入院時現症; 身長 157 cm, 体重 34 kg, 眼球結膜は黄疸なく、眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節は触知

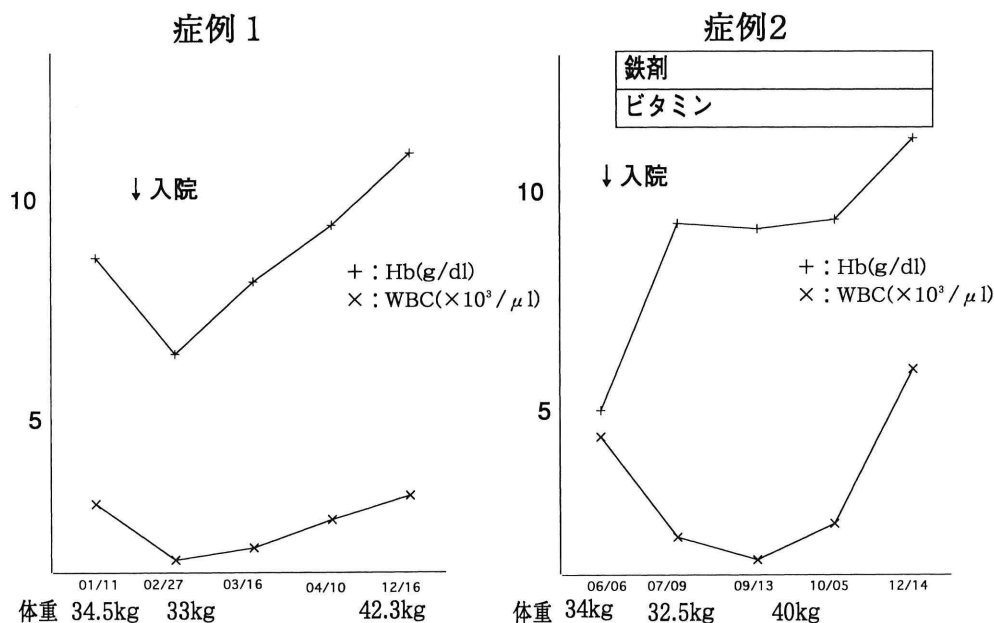


図2 治療経過

せず。胸腹部の理学的所見に異常はなく、浮腫も認めず。

入院時検査所見 (表 1); 生化学的所見では、症例 1, 2 とも鉄欠乏とエリスロポエチン高値、並びに総蛋白、アルブミン、 β リポ蛋白、中性脂肪などのタンパク脂質系の低下を認めた。なお、症例 1 ではハプトグロビンの低下、総コレステロールの低下も認めた。また、両症例とも内分泌異常を含めたその他の生化学的異常所見を認めなかった。末梢血液所見では、両症例とも貧血、白血球減少を認め、有棘赤血球が末梢血塗抹標本上検鏡されたが、症例 1 では、平均赤血球容量 (MCV) 109 と大球性貧血で、かつ網状赤血球が増加していたのに対し、症例 2 では小球性低色素性貧血を認めた。また骨髄所見では症例 1 は高度の低形成で膠様変化と漿液性脂肪細胞萎縮を認めた (写真 1A)。症例 2 においては部分的に骨髄低形成を認め、その部位に膠様変化と漿液性脂肪細胞萎縮を認めた (写真 1B)。今回、ヒアルロン酸の沈着などの組織学的検索は施行されてない (図 1)。

臨床経過 (図 2): 症例 1 は精神科にて AN と診断され、貧血は低体重および低栄養状態に起因するものと考えられた。栄養状態の改善により、約 10 カ月間で 33 kg から 42.3 kg と体重増加し、白血球が $1,500/\mu\text{l}$ から $3,100/\mu\text{l}$ へ、貧血は Hb 6.5 g/dl から 11.8 g/dl と改善した。また、症例 2 に於いては、鉄剤およびビタミン剤 (B1, B6, B12) による治療を開始し、約 6 カ月間で 33 kg から 43 kg と体重が増加し、白血球は $1,500/\mu\text{l}$

から $5,900/\mu\text{l}$ へ、Hb は 4.8 g/dl から 10.5 g/dl へと上昇した。また、血清鉄 $84 \mu\text{g/dl}$, TIBC $395 \mu\text{g/dl}$, Ferritin 19.8 ng/dl と改善を認めた。

考 察

一般に AN の骨髄所見は、今回経験した 2 症例のように、低形成髄に加えて膠様髄、漿液性脂肪萎縮が認められると報告されている¹⁾⁻⁸⁾。これは低栄養状態で骨髄の脂肪組織が枯渇し、萎縮した骨髄脂肪細胞間を酸性ムコ多糖類であるヒアルロン酸が充填したものと考えられている。

また、膠様髄は AN 以外にも、神経疾患、悪性腫瘍、腎障害、肝障害、重篤な感染症等で認めるが⁹⁾、これらは全て共通して低栄養状態の症例である。

AN の血液学的異常所見は多岐に渡り、Riverman 等の報告によると、貧血、好中球減少だけでなく、リンパ球、単球と全系統に渡る白血球の減少、血小板減少が報告されており、骨髄の膠様変化も 80-100% と高い頻度で認められる¹⁰⁾。

AN で認める貧血の原因は未だ明確にはされていないが、鉄、ビタミン、葉酸欠乏によるものではなく、タンパク低下によるエリスロポエチンの産生能の低下や、低栄養状態のための脂肪萎縮による造血微細環境の変化が考えられている⁷⁾。しかし、我々が経験した 2 症例では、エリスロポエチンの上昇を認め、症例 1 では MCV の高値、ハプトグロビンの低下、網赤血球数の増加と、溶血或いは無効造血を一部示唆する所見を

呈したのに対し、症例2では典型的な鉄欠乏パターンを呈した。これより、ANにおける造血障害は、低栄養状態による骨髓の膠様変化という共通性の他に、種々の修飾因子が関与していると考えられ、病態の多様性が示唆された。末梢血の回復とともに膠様髄が消失すると報告されているが¹⁰⁾、今回の症例では血球減少の回復時における骨髓検査を施行していないため、その後の膠様髄の変化は不明である。

ANにおける骨髓の脂肪細胞は、他の組織の脂肪細胞と同様に低栄養状態のエネルギーの供給源として動員されるため、漿液性脂肪細胞は萎縮している¹¹⁾¹²⁾。骨髓間質細胞の中で脂肪細胞の役割は明確にされていないが、最近、その前駆細胞である前脂肪細胞が、単一細胞として造血支持能があることも報告されている¹³⁾。つまり、ANにおいては漿液性脂肪細胞の萎縮により造血支持能が低下し、これによる低形成髄をきたし、血球減少となりうる機序が考えられる。Katunoらは造血回復に先行して、原形質内に脂肪滴を有する細胞で50%以上占める adipocyte colonyが一過性に増加することを報告している¹³⁾。そのため、ANが低栄養状態から改善する経過の中で、骨髓の脂肪細胞を種々の観点から検討することがANの血球減少の病態を解明していく上に重要であると考えられる。

結 論

- 1) Bicytopeniaを来し、膠様髄を認めた神経性無食欲症を2症例経験した。
- 2) 貧血の原因は膠様髄だけでなく、種々の修飾因子が関与しており、病態の多様性が示唆された。
- 3) 2症例とも栄養状態改善(体重増加)により、血液学的異常所見は改善を認めた。

文 献

- 1) Smith RR, Spivak JL: Marrow cell necrosis in anorexia nervosa and involuntary starvation. *Br J Haematol* **60**: 525-530, 1985
- 2) Amerin PC, Friedman R, Kathy Koshinski, Leonard Ellman: Hematologic Changes in Anorexia Nervosa. *JAMA* **20**: 2190-2191, 1979
- 3) Mehler PS, Howe SE: Serous Fat Atrophy With Leukopenia in Severe Anorexia Nervosa. *Haematology* **76**: 171-173, 1976
- 4) Lampert F, Lau B: Bone Marrow Hypoplasia in Anorexia Nervosa. *Eur J Pediatr* **124**: 65-71, 1976
- 5) Pearson HA: Marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *J Pediatr* **211**: 211-215, 1967
- 6) Mant MJ, Faragher BS: The Haematology of Anorexia Nervosa. *Br J Haematol* **23**: 737-749, 1972
- 7) 小林政英, 鈴木久三, 加藤幸男, 森島泰雄, 緒方完治, 川島康平, 山田一正, 斎藤 宏: 興味ある血液学的異常を来した神経因性食思不振症の2症例. *臨床血液* **19**: 859-866, 1978
- 8) 田口博國, 円山英昭, 渋谷恵子, 佐藤博俊, 池田久男, 原 弘, 三好勇夫: 骨髓の膠様変化を来した神経因性食思不振症の2例. *日本網内系学会雑誌* **30**: 193-198, 1990
- 9) 長坂徹郎, 中島伸夫, 山中克郎: 膠様髄の臨床病理学的研究. *病理と臨床* **13**: 1011-1014, 1995
- 10) Liberman RB, Palek J: Hematologic Abnormalities Simulating Anorexia Nervosa in an Obligatory Athlete. *Am J Med* **76**: 950-952, 1984
- 11) Tavassoli M, Eastlund DT, Yam LT: Gelatinous transformation of bone marrow in prolonged self-induced starvation. *Scand J Haematol* **16**: 311-319, 1976
- 12) Seaman JP, Kjeldsberg CR, Linker A: Gelatinous transformation of the bone marrow. *Hum Pathol* **9**: 685-692, 1978
- 13) Katuno D, Tanaka M, Takaki K, Umeno M, Okamura T, Taketa H: Gelatinous bone marrow transformation complicated by self induced malnutrition. *Acta Haematologica* **100**: 88-90, 1998