

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2009.05) 別冊 新しい診断と治療のABC62 アルコール性
肝障害 消化器9:183~189.

アルコールによる造血障害
肝外症状の診断と治療
—アルコールによる造血障害—

鳥本悦宏

第5章 肝外症状の診断と治療

アルコールによる造血障害

要旨

常習飲酒者では赤血球を主体に白血球，血小板に数的，機能的造血障害を来す。赤血球系細胞では大赤血球症が最も高頻度にみられ，鉄芽球性貧血，溶血性貧血なども生じる。原因としてはアルコールによる直接的な造血障害や膜のリン脂質組成の変化，栄養障害などに伴うビタミン B₁₂，葉酸，ビタミン B₆ 代謝異常によるヘム合成障害，合併する肝病変の影響，鉄代謝異常などが関与する。治療の基本は断酒である。

はじめに

常習飲酒者は，十分な食事をとらずにアルコールに偏った摂取をすることが多く，しばしば低栄養状態にある。さらに，アルコール性肝病変の合併も重なることから，肝で代謝・貯蔵されるビタミン B₁₂ や葉酸などのビタミン欠乏を来しやすく，これらに起因する造血障害も引き起す。さらに，肝硬変になると，合併する脾腫に伴う血球寿命の短縮や門脈圧亢進症に関連した消化管出血による鉄欠乏性貧血を合併する。肝不全を呈するようになると，細胞外液量が増加し希釈性貧血を呈する。このように，アルコールによる造血障害は大きくアルコールそのものによる直接作用，2 次的な栄養障害，および合併する肝障害に起因するものに分けられ，実際の臨床では，これらの因子がしばしば混在した状態で生じ，表 1 に示すように，赤血球系，白血球系，血小板系の数量的・機能的異常を認める。通常，アルコールによる多くの血液学的障害は，肝，心臓，中枢神経障害などと異なり可逆的とされている。以下に，アルコール摂取に起因する造血障害について概説する。

● キーワード

大赤血球症
巨赤芽球性貧血
鉄芽球性貧血
spur cell
有棘赤血球

赤血球系の異常

1. 大赤血球症 (macrocytosis)

アルコールによる造血障害は赤血球系細胞に頻度が高く、末梢血で大赤血球症（平均赤血球容積：MCV = 100 ~ 120 fl）を来す。常習飲酒者の約 40 ~ 90 % ほどに認められ、特に女性の飲酒者に頻度が高いとされているが、その多くは貧血には至らない¹⁾。この変化は多飲酒者にかなり特徴的な所見で、多飲酒者のスクリーニングとして用いられる。大赤血球症は、健康な中等度の飲酒者でも認められており、飲酒との相関はかなり高い。一般検査異常として大赤血球症を認めた場合は、原因の有無にかかわらずアルコール摂取の関与を常に念頭に置く必要がある。

一般に、大赤血球症はビタミン B₁₂ や葉酸欠乏との関連が強く、アルコール性肝疾患患者では、血清ビタミン B₁₂ 値の減少をみることは少ないものの葉酸欠乏は散見されている。また、肝硬変を合併するしないにかかわらず、骨髄では大多数に骨髄機能の低下を認め、その半数には巨赤芽球性変化や鉄芽球の出現を認め、葉酸欠乏の大赤血球症との関連が示唆されている。多飲酒者でみられる葉酸欠乏の機序としては、摂取不足による栄養障害のほか、慢性的なアルコール摂取は特異的な葉酸代謝障害を生じる。アルコールは尿中からの葉酸排出を促進するだけでなく、肝での葉酸代謝を障害し、肝からの葉酸放出を抑制している。多くの常習飲酒者における肝での葉酸貯蔵は比較的保たれており、葉酸の投与なしでも断酒により血清中の葉酸値は上昇し、

骨髄での赤血球造血が速やかに回復する²⁾。しかしながら、巨赤芽球性貧血の形態学的特徴を示さず、血清および赤血球の葉酸レベルが正常であることも多く、また葉酸投与によっても大赤血球症は改善しない。大赤血球症を認めるアルコール性肝硬変患者の大部分の血清葉酸値は正常で、これら患者における大赤血球形成に関しては、葉酸の影響は2次的なものと考えられる。

エタノールは赤血球膜を通過し、赤血球

表1 アルコールによる造血障害

赤血球	大赤血球症 変形による溶血性貧血 鉄芽球性貧血（骨髄環状鉄芽球の出現）
白血球	白血球減少 機能異常 好中球の接着・組織浸潤能低下 殺菌・貪食能、脱顆粒能低下 サイトカイン産生能低下
血小板	血小板減少 機能異常 凝集能低下

系細胞の膜コレステロール含量の増加を引き起したり、細胞の構造や代謝活性に影響することで赤血球の安定性を障害したりすることが知られており、このことが大赤血球症の原因の1つと考えられている。特に、エタノールの最初の代謝産物であるアセトアルデヒドが大酒家の赤血球内部に高濃度で存在することが示され、アセトアルデヒドによるヘモグロビンなどの細胞内タンパク質や細胞膜タンパク質の修飾作用の関与も推測されている³⁾。アセトアルデヒドで修飾された赤血球膜タンパク質に対する抗体が大赤血球症を呈する多飲酒者では94%に認められるのに対して、呈さない多飲酒者では検出されないという報告もあり、赤血球膜の変化による大球化に関するアルデヒドの関与を支持するとともに、何らかの免疫学的機序が関与している可能性も示している⁴⁾。しかしながら、これらの原因が特定できないものも多く、常習飲酒者にみられる大赤血球症は、肝疾患の合併や葉酸代謝異常により促進されるが、アルコールの赤血球系前駆細胞などへの直接作用の関与が大きいものと考えられている。

重度の肝障害に伴う門脈圧亢進症により食道静脈瘤や胃・十二指腸からの出血がある場合、通常、鉄欠乏による小球性貧血となるが、アルコールによる大球性変化の影響が加味され赤血球の大きさは変化するため診断には注意を要する。大赤血球症は、断酒により2~4ヵ月で正常化する。

2. 鉄芽球性貧血

アルコールによりヘム合成障害に起因する鉄芽球性貧血が生じることはよく知られており、骨髄では特徴的な環状鉄芽球が認められ、巨赤芽球性変化や骨髄前赤芽球細胞質内に空胞を伴うこともある。この環状鉄芽球は多飲酒者にみられる貧血の25%前後に認められ、特に栄養障害や葉酸欠乏の存在下で生じるとされている⁵⁾。

ヘム合成障害の機序に関しては不明な点が多いが、アルコールによるヘム合成障害はヘム合成経路の種々の段階で観察され、赤血球δ-アミノレブリン酸(ALA)脱水酵素の活性低下は常習飲酒者でみられる亜鉛欠乏があるとさらに増強する。また、常習飲酒者ではビタミンB₆代謝異常が観察され、ビタミンB₆の生物学的活性型である血清pyridoxal-5-phosphate(PLP)値も低い傾向にある⁵⁾。この原因として、飲酒者の栄養障害としての摂取不足に加えて、エタノールが消

化管からの PLP 吸収を抑制したり⁶⁾、また、アセトアルデヒドが PLP の分解を促進することなどが関与しているものと考えられている。ビタミン B₆ 欠乏はビタミン B₆ 依存性酵素である ALA 合成酵素活性を低下させることでヘム合成障害を来す。アルコールおよびアセトアルデヒドにより、早期および後期ヒト赤血球系前駆細胞の *in vitro* コロニー形成能が抑制され、さらにこの抑制作用が葉酸とビタミン B₆ によって回復することが示されている⁷⁾。また、アルコール関連鉄芽球性貧血患者が PLP 投与に反応したとの報告もあり⁸⁾、多飲酒者における鉄芽球性貧血に関するビタミン B₆ 代謝の関与が推測されているが、一方では血清 PLP 値と環状鉄芽球出現頻度との関連は認められておらず⁹⁾、その機序に関しては十分に解析されていない。

また、鉄代謝異常の関与も示されている。アルコールは肝における体内鉄量を負に調節しているヘプシジン産生を抑制し、消化管からの鉄吸収を促進する⁹⁾ ほか、鉄含量の高いワインなどの飲酒により体内貯蔵鉄は増加し、細胞内にフェリチンやヘモジデリンが増加する。骨髄においても鉄の利用障害があることから鉄貯蔵は増加し、ミトコンドリア内に沈着した鉄が Pappenheimer 小体として観察されたりする。肝ではエタノール、アセトアルデヒド、その両者がミトコンドリアにおけるタンパク質合成を障害することが明らかにされており、おそらく赤血球系細胞においても、これら過剰の鉄イオンがフリーラジカル産生などを介して直接ヘムの合成段階あるいはミトコンドリアの代謝系に作用しているものと推測される。

本症の治療としては、血中ビタミン B₆ は必ずしも減少しないものの、臨床的には断酒に加えビタミン B₆ の補充を行うことが多い。アルコールからの離脱によって数日から2週間ほどで環状鉄芽球は消失し、貧血の改善には他のアルコールによる造血障害の関与によるが、数週間を必要とする。貧血からの回復期には溶血性貧血に類似した骨髄での赤芽球系細胞の過形成と末梢血における網赤血球の増加を認める。

3. 溶血性貧血

貧血を伴う大酒家の末梢血塗抹所見では楕円形というよりは円形の大赤血球や口唇状赤血球、標的赤血球を認めることが多い¹⁾ が、アルコール性肝障害が重症化すると、アルコールの影響というより重症肝

疾患に伴う血球異常が生じる。このような肝ではコレステロール含量が多い異常なリポタンパク質が産生され、このコレステロールが末梢の赤血球に移行し扁平で貝殻状の赤血球を形成する。この細胞は、脾臓で赤血球膜の断片化を生じ有棘赤血球となり、さらに流動性と変形能を失い再び脾臓で破壊されることで慢性的な溶血性貧血を来す。通常、重症の肝障害に伴って認められる有棘細胞を spur cell と呼び、これに起因する溶血性貧血を spur cell anemia と言う¹⁰⁾。アルコール性肝疾患に伴うものでは、赤血球形態異常による赤血球寿命の短縮に加えてアルコールの造血系への直接作用で代償的な赤血球産生亢進が抑制されることから貧血を呈しやすくなる。溶血所見がみられるにもかかわらず網赤血球の増加が軽度にとどまるものも多い。また、アルコール常習者で脂肪肝を呈する患者が、大量の飲酒後に黄疸、高脂血症、溶血性貧血を呈するものを Zieve 症候群と言う。

白血球系の異常

アルコールが好中球減少に加えてその機能を障害することはよく知られており、しばしば肺炎球菌などによる肺炎を発症する。アルコールは好中球の接着・組織浸潤能、殺菌・貪食能、脱顆粒能、サイトカイン産生能などを障害する¹¹⁾¹²⁾。慢性のアルコール摂取は好中球機能障害だけでなく骨髓顆粒球の減少を来し、そのため好中球減少を呈する。アルコールによる好中球減少の機序は明らかではないが、慢性的なアルコール摂取により誘導される酸化ストレスによってフリーラジカルが発生し、好中球のアポトーシスが誘導されることが報告されており¹³⁾¹⁴⁾、このフリーラジカルに加えてエタノールの直接的な好中球障害の関与がその要因の1つとされている。また、*in vitro* ではエタノールにより内皮細胞からの顆粒球・マクローファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生が抑制されることが明らかとなっており¹⁵⁾、好中球減少の原因の一部は好中球産生を刺激するサイトカイン分泌抑制が関与している。また、アルコールは好中球だけでなく単球/マクローファージ系にも影響し、結核菌の感染リスクを高めたり、リンパ球機能を障害することで抗体産生を抑制したりする。

表2 アルコールによる造血障害の機序

<p>血漿中 / 血球膜の脂質組成の変化</p> <p>血球膜コレステロール / リン脂質変化による血球形態異常・機能障害</p>
<p>細胞内代謝補酵素の変化</p> <p>葉酸・ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血</p> <p>ビタミン B₆ 代謝障害による幹細胞 CFU 形成障害、ヘム合成障害</p>
<p>体内（細胞内）鉄代謝の変化</p> <p>鉄代謝異常 ヘム合成障害：鉄芽球性貧血</p> <p>鉄吸収亢進：鉄過剰状態</p> <p>出血（合併症）：鉄欠乏状態</p>
<p>細胞外液量の増加</p> <p>合併する肝硬変による希釈性貧血</p>
<p>血球寿命の短縮</p> <p>脾機能亢進症</p>

血小板系の異常

多飲酒者のほとんどに軽度の血小板減少を認め、急性のアルコール中毒では血小板数 10 万 / μl 程度の血小板減少を 26% に認めることが報告されている¹⁶⁾。合併する栄養障害や葉酸欠乏、脾腫は血小板減少の原因となるが、アルコールに起因する血小板減少の主要な機序は、アルコールによる直接的な血小板寿命の短縮と血小板産生の抑制による。骨髄における巨核球数は通常正常範囲内であるが、動物を用いた検討では、エタノールは巨核球の成熟を障害することで血小板産生を抑制する¹⁷⁾。さらに、エタノールは血小板におけるプロスタグランジンの産生障害や膜安定性の変化からアデノシン 5'-二リン酸 (ADP)、コラーゲン、エピネフリンなどに対する血小板凝集能を低下させる。このため、あらゆる段階のアルコール症患者においてしばしば出血時間は延長しているが、臨床的な出血症状はまれで、飲酒の中断により血小板数は 2～3 日で増加し始め 2～3 週でほぼ正常まで回復する¹⁶⁾。

おわりに

アルコールは表 2 に示すようなさまざまな機序で造血障害を来す。いずれの場合も治療の基本は断酒で、血清鉄、亜鉛、ビタミン B₆、

ビタミン B₁₂, 葉酸など欠乏するものがあれば補充する。

鳥本悦宏

文 献

- 1) Latvala J, et al: Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (4): 619-624, 2004.
- 2) Girard DE, et al: Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse. *Hematol Oncol Clin North Am* 1 (2): 321-334, 1987.
- 3) Yokoyama M, et al: Mean corpuscular volume and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese workers. *Alcohol Clin Exp Res* 27 (9): 1395-1401, 2003.
- 4) Koivisto H, et al: Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med* 147 (4): 191-196, 2006.
- 5) Pierce HI, et al: Clinical studies in alcoholic sideroblastosis. *Arch Intern Med* 136 (3): 283-289, 1976.
- 6) Middleton HM 3rd: Intestinal hydrolysis of pyridoxal 5'-phosphate in vitro and in vivo in the rat: effect of ethanol. *Am J Clin Nutr* 43 (3): 374-381, 1986.
- 7) Meagher RC, et al: Suppression of hematopoietic-progenitor-cell proliferation by ethanol and acetaldehyde. *N Engl J Med* 307: 845-849, 1982.
- 8) Lumeng L: The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal 5'-phosphate metabolism. *J Clin Invest* 62 (2): 286-293, 1978.
- 9) Kohgo Y, et al: Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (Suppl 1): S78-81, 2008.
- 10) Cooper RA: Hemolytic syndromes and red cell membrane abnormalities in liver disease. *Semin Hematol* 17 (2): 103-112, 1980.
- 11) Jareo P W, et al: Ethanol ingestion impairs neutrophil bactericidal mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin Exp Res* 20 (9): 1646-1652, 1996.
- 12) Fitzgerald DJ, et al: Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. *Alcohol Clin Exp Res* 31 (2): 317-323, 2007.
- 13) Das SK, et al: Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci* 81 (3): 177-187, 2007.
- 14) Singhal PC, et al: Ethanol-induced neutrophil apoptosis is mediated through nitric oxide. *J Leukoc Biol* 66 (6): 930-936, 1999.
- 15) Jonsson AS, et al: Effects of ethanol on NF-kappaB activation, production of myeloid growth factors, and adhesive events in human endothelial cells. *J Infect Dis* 184 (6): 761-769, 2001.
- 16) Cowan DH: Effect of alcoholism on hemostasis. *Semin Hematol* 17 (2): 137-147, 1980.
- 17) Levine RF, et al: Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 62 (2): 345-354, 1986.