

上下肢に paresthesia を認める 37 歳女性

【paresthesias】

paresthesia とは abnormal burning or prickling sensation であり，患者は numbness や tingling として訴える。paresthesia を取りえる疾患を Table 3(次頁)に示す。

【大球性貧血】

大球性貧血を取りえる疾患を Table 4 に示す。甲状腺機能低下症では，MCV の増加は一般的に限られている。一方，葉酸・vitB12 欠乏では MCV は著明に上がる。本症例で見られる MCV114 μm^3 はこれに合致する。

Paresthesia と大球性貧血が合併しているので，葉酸・vitB12 欠乏が最も疑われる。患者は肉類・乳製品を摂取していたので，吸収障害が考えられる。消化管手術の既往，無酸症の既往がないことから，悪性貧血が吸収障害の原因として最も考えられる。悪性貧血は本症例で見られる paresthesia 以外の神経学的所見にも矛盾しない。悪性貧血は高齢者で高頻度に見られる疾患だが，若年者にも見られる(特に遺伝性が認められるとき)。

Table 4. Possible Causes of Macrocytic Anemia.

Reticulocyte responses
Normal response to blood loss
Response to hemolysis
Bone marrow failure
Aplastic anemia
Myelodysplasia
Liver disease
Toxins
Alcohol
Chemotherapeutic agents
Thyroid disease
Vitamin deficiencies
Folate deficiency
Vitamin B ₁₂ deficiency

【autoimmune polyendocrine syndrome】

この症例のように悪性貧血と甲状腺機能低下症が合併し、貧血の家族歴がある場合、autoimmune polyendocrine syndrome を考える必要がある。Type ~ を table 5 に示す。本症例は type B に合致する。

【悪性貧血】

経口摂取された vitB12 は、胃底・胃体の細胞から分泌されて酸性環境下で運搬タンパクから解離した内因子と結合し、回腸末端で受容体を介して吸収される。VitB12 欠乏は、栄養不良、無酸症(加齢・制酸剤・手術)、回腸受容体の喪失(回腸末端切除・炎症性腸疾患)、生物学的競合 (Diphyllobothrium latum、細菌の過剰成長)

Table 5. Autoimmune Polyendocrine Syndromes.

Major Features	Potential Associations
Type I (at least two of the following three features)	
Chronic mucocutaneous candidiasis	Diabetes
or	
Hypoparathyroidism	Hypogonadism
or	
Autoimmune adrenal insufficiency	Pernicious anemia, vitiligo
Type II	
Adrenal insufficiency	Celiac disease
plus either	
Autoimmune thyroid disease	Hypogonadism
or	
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pernicious anemia
Type III	
Autoimmune thyroiditis	Celiac disease
plus	
Type I diabetes mellitus (type IIIA)	Hypogonadism
or	
Pernicious anemia (type IIIB)	Myasthenia gravis
or	
Vitiligo, alopecia, or both (type IIIC)	Sarcoidosis

稀な遺伝性疾患(transcobalamin 欠損)、内因子合成障害(悪性貧血)、などによって起こる。

巨細胞性で低形成性の貧血・好中球の過分葉・汎血球減少・無効造血が認められるような高度の欠乏においては、VitB12 欠乏の診断は容易である。一方、軽度の欠乏を診断することは難しい。この場合、homocysteine と methylmalonic acid の測定が vitB12 欠乏を証明し、葉酸欠乏と鑑別するのに有用である(Fig.2 参照)。VitB12 欠乏では両者の濃度が増加し、葉酸欠乏の大部分では前者のみが増加する。Schilling test はかつて vitB12 欠乏の精査によく用いられていたが、近年その複雑さ、RI を用いることから人気がない。壁細胞・内因子に対する自己抗体は診断の手助けとなりえる。前者はやや特異度が低く、後者は特異度は高いが感度がやや低い。

【診断的技】末梢血 smear の再検、vitB12 濃度測定。この結果によって追加検査を決める。

【臨床診断】 悪性貧血

【Dr. Peter W. Marks's diagnosis】

悪性貧血、Autoimmune polyendocrine syndrome type との関連の可能性。

【病理】

末梢血 smear を Fig.3(次項)に示す。6以上に分葉した核を持つ好中球が成熟好中球の 10%に見られた(5%以上に認められたら vitB12・葉酸欠乏の可能性はかなり高い)。3つ以上に分葉した好酸球も見られる。

また、卵形の巨赤血球や小さく断片化した赤血球も見られる。VitB12 濃度は 50pmol/l(正常下限 184pmol/l)であり、葉酸濃度は正常範囲内であったので、診断は vitB12 欠乏による大球性貧血となった。VitB12 欠乏の原因の精査のため上部

消化管内視鏡・粘膜生検を施行した。十二指腸・胃前庭は正常であったが、胃底部・胃体部では高度の萎縮が見られ、粘膜は菲薄化し、胃底腺・壁細胞・主細胞は完全に消失していた。粘膜固有層にはリンパ球の浸潤が見られ、粘膜の腸上皮化生・goblet cells も認められた。胃体部・胃底部に限局した慢性萎縮性胃炎は自己免疫性胃炎の組織像の特徴である。内因子に対する自己抗体も陽性であり、悪性貧血の診断となった。

【悪性貧血の治療・管理】

経口又は腸管外の vitB12 投与で治療する。VitB12 100~1000 µg を月 1 回筋注することが長年標準的であったが、適切な経口摂取(1~2mg per day)も同様に効果がある。但し、高度欠乏の初期治療には腸管外投与の方が良い。定期的に vitB12 濃度を測定すれば、VitB12 濃度が正常化した後に経口に切り替えることは問題ない。

約 50%の症例で治療後に少なくとも軽度の神経学的症状が残る。特に長期に渡るもの、重度の神経学的症状があった場合には残りやすい。

VitB12 投与により骨髓細胞が劇的に増殖し、カリウムを吸収するため、患者は急激に低カリウム血症になり得る。高度欠乏では、vitB12 補充の開始で低カリウム血症により突然死が起こり得る。

胃癌、胃カルチノイド、大腸ポリープのスクリーニングが必要かどうかは議論のあるところである。悪性貧血では胃癌、大腸癌の発生頻度が数倍高いという報告もあるが、否定的な意見もある。若い悪性貧血の患者では、定期的な検診は妥当かもしれない。本症例では、autoimmune polyendocrine syndrome type B の可能性があるが、これは性腺機能不全、重症筋無力症、関節リウマチ、サルコイドーシス、のリスクを高める。現在これらの合併は認められないが、今後注意が必要である。

【その後の経過】

本症例では非経口的に vitB12 を投与した(1mg per day 1 週間、per week 2 ヶ月間、その後は per month)。反応は劇的で、7~10 日で症状は寛解し、神経学的所見は消失した。

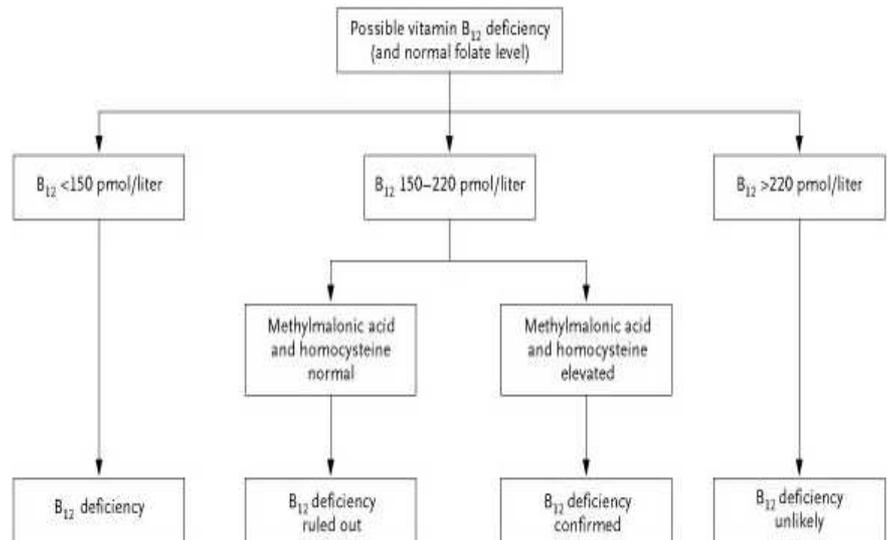


Figure 2. Diagnostic Algorithm for Vitamin B₁₂ Deficiency

Table 3. Possible Causes of Paresthesias.

Central nervous system disorders
Brain tumors
Cerebrovascular accidents
Multiple sclerosis
Peripheral nervous system disorders
Entrapment neuropathies (e.g., carpal tunnel syndrome)
Hereditary conditions affecting peripheral nerves (e.g., Charcot–Marie–Tooth disease)
Polyneuritis
Trauma
Metabolic disorders
Diabetes mellitus
Hypothyroidism
Porphyria
Uremia
Vitamin B ₁₂ deficiency
Toxins
Alcohol abuse
Heavy-metal poisoning
Side effects of medications (e.g., vincristine and medications for human immunodeficiency virus infection)
Infections
Encephalitis
Leprosy
Lyme disease
Rheumatologic disorders
Raynaud's phenomenon or disease
Polyarteritis nodosa
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Vasculitis
Cancer and related disorders
Compression of neurologic structures by tumor
Infiltration of nerves by tumor
Paraneoplastic syndromes

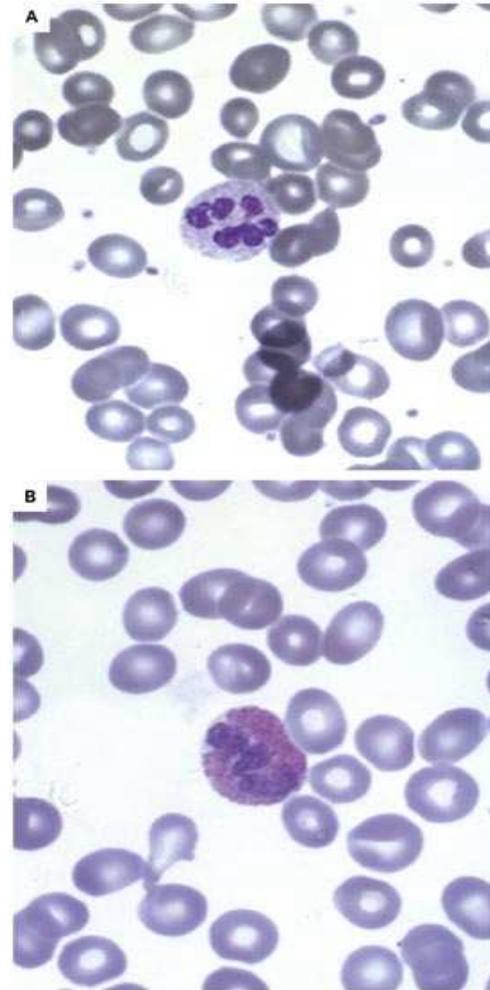


Figure 3. Peripheral-Blood Smear.
One hypersegmented neutrophil (A) and
a three-lobed, hypersegmented eosinophil (B)
Wright's Stain