

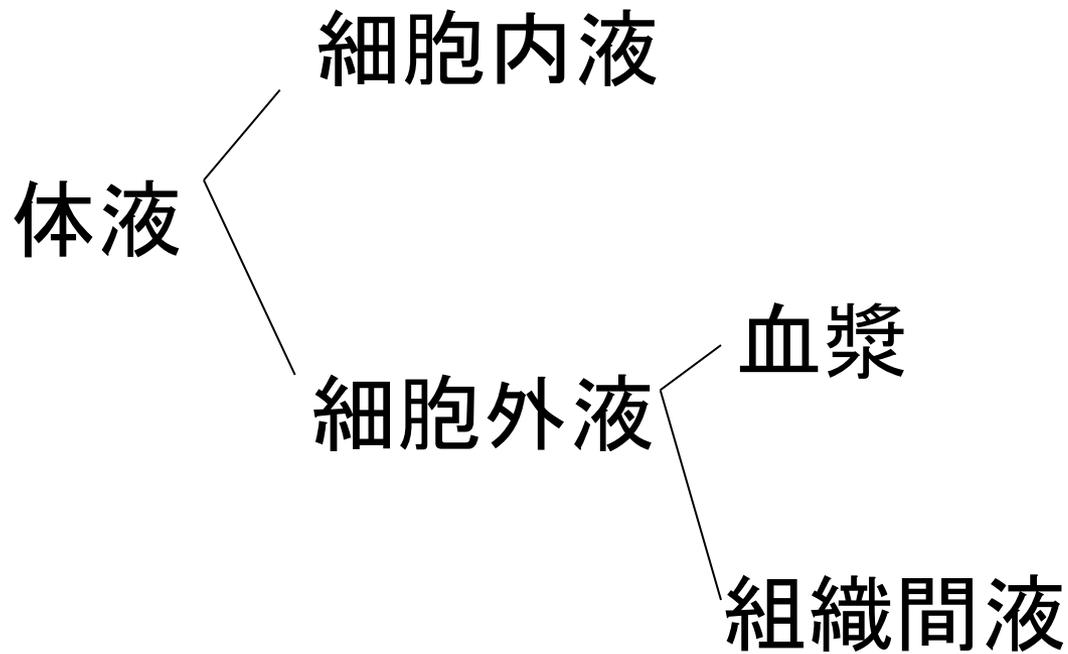
第12回 体液・血液

日紫喜 光良

概要

- 体液
 - 酸・塩基平衡の異常
- 血液系
 - 血球細胞とその分化
- 血液凝固
 - 凝固系
 - 血液型
- 血栓症
 - ワーファリン
- 感染症と特徴的な血球像
 - マラリア

体液の区分



各体液区分の水分量

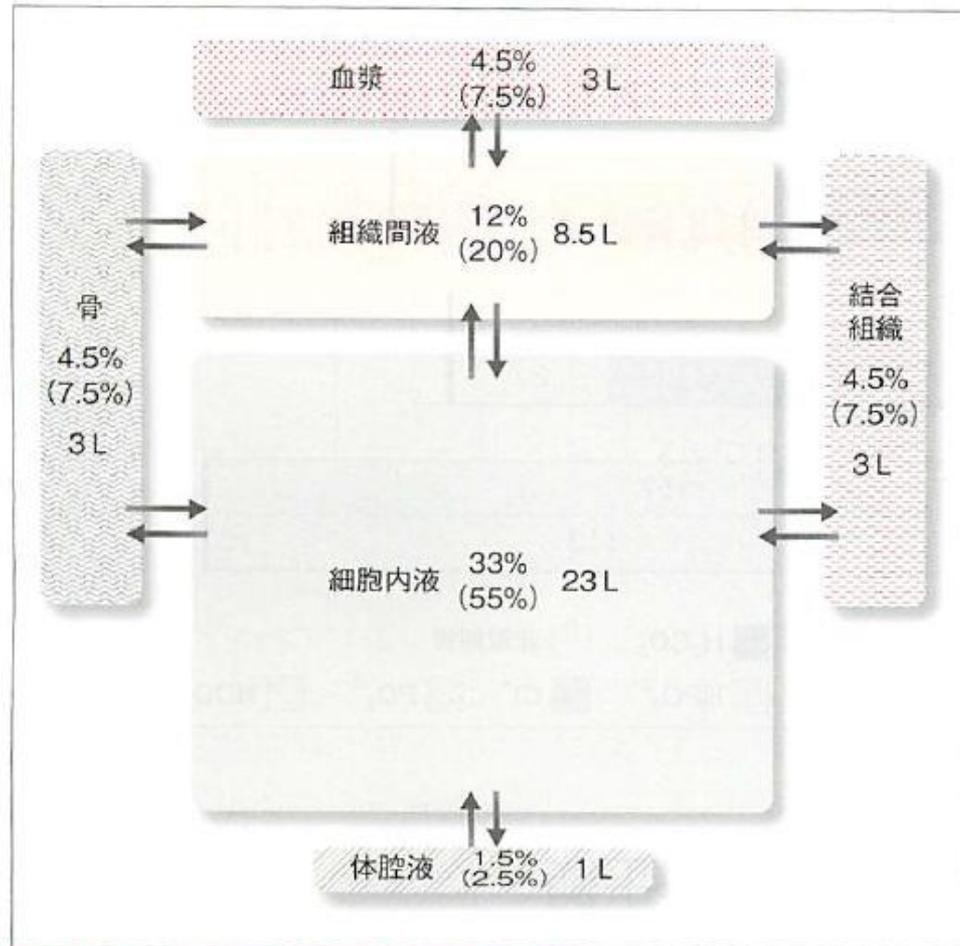
▼表12-1 各体液区分の水分量 (体重%)

区 分	成人男性	成人女性	乳 児
全体液量	60	55	77
細胞内液量	45	40	48
細胞外液量	15	15	29
{ 細胞間液量	11	10	24
{ 血漿量	4.5	4	5.5

(Edelman, I.S., Leibman, J. : Anatomy of body water and electrolytes. Am.J.Med., 27 : 256, 1959より改変)

水分が体重に占める割合： 乳児 > 成人男性 > 成人女性

体重70kgの成人男性の水分の分布



▲図12-1 体重70kg男性の各体液区分の量

体重に対する百分率 (カッコ内は全水分量に対する百分率)
(Edelman, I.S., Leibman, J.: 前掲書より改変)

体液組成

- 電解質

- 陽イオン

- Na^+
- K^+
- Ca^{2+}
- Mg^{2+}
- など

- 陰イオン

- タンパク質
- Cl^-
- HCO_3^-
- PO_4^{3-}
- など

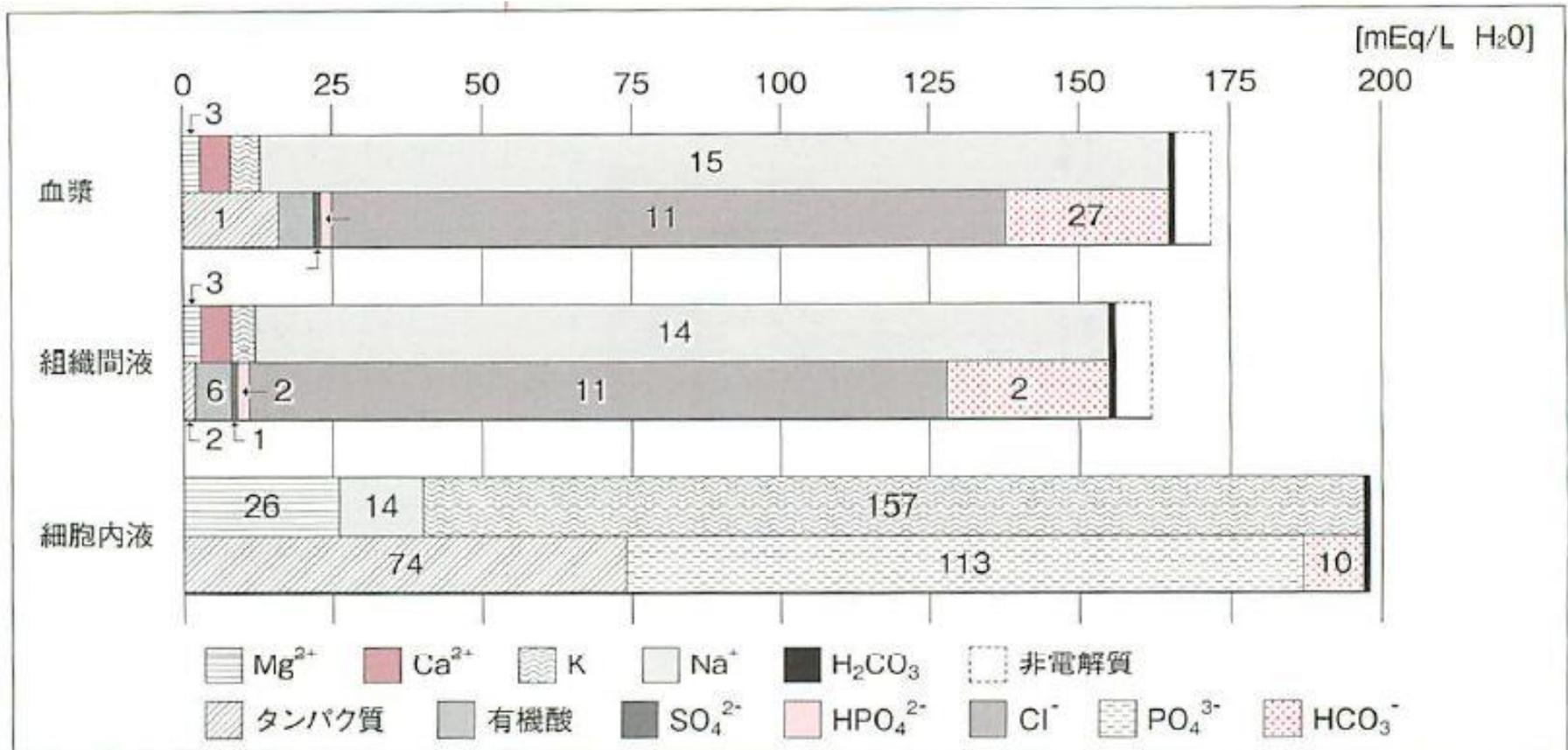
- 電解質のはたらき

- ①水バランス
- ②体液浸透圧の調節
- ③酸塩基平衡

- 非電解質

- ブドウ糖
- タンパク質の分解産物(尿素・クレアチニン)
- など

体液の組成：細胞の内外で異なる



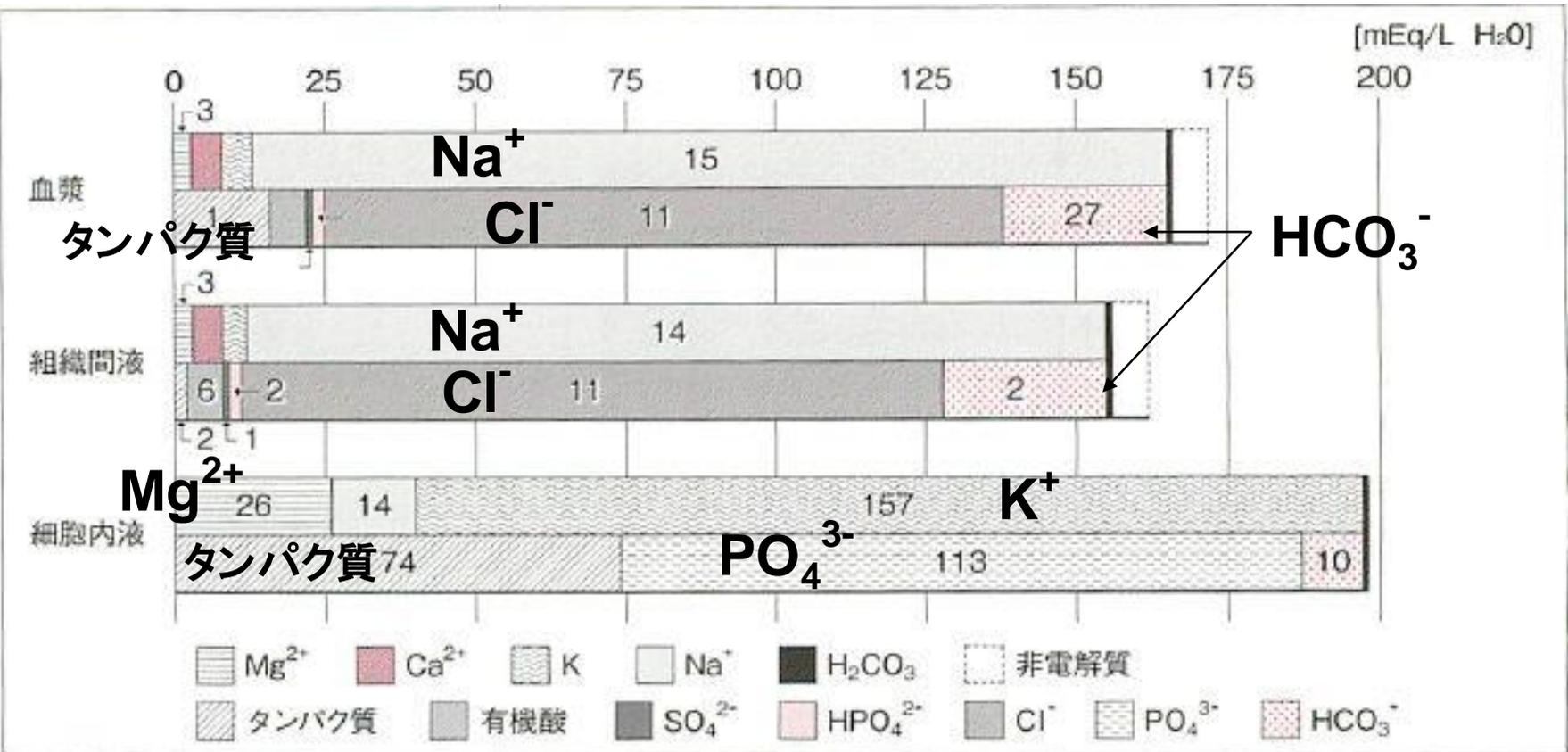
▲図12-2 体液の組成

上の図は、各体液区分の組成をあらわす。それぞれのグラフの上段は陽イオン、下段は陰イオン、右端は非電解質の組成をあらわす。

細胞内外での体液組成の違い

血漿 似ている 組織間液

← 似ていない → 細胞内液



▲図12-2 体液の組成

体液の酸・塩基平衡

- pH 7.35~7.45
- 酸性に向かいやすい
 - 物質代謝によって酸が発生
 - 揮発性:炭酸
 - 不揮発性:その他
 - 食物からの摂取、便中への塩基の排泄
- 体液が酸性またはアルカリ性に傾きすぎないようにpH7.4付近に一定に保つ。

酸・塩基平衡を保つしくみ

- 体液の水素イオン濃度 (pH) は、正常では狭い範囲内 (7.35~7.45) に保たれている。
- 体液は炭酸ガスの産生や塩基の喪失などにより酸性に傾きやすい
 - 緩衝作用
 - 炭酸水素イオン (HCO_3^-)、有機リン酸塩、タンパク質などによる、pHを一定に保つしくみ
 - 例: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
 - pHの急激な変動にすぐに対応
 - 呼吸性調節
 - 炭酸ガスを肺から体外に放出
 - 腎性調節
 - 腎臓からの非揮発性の酸の排泄
 - SO_4^{2-} など
 - 腎臓からの H^+ の排泄

酸・塩基平衡の異常

- アシドーシス: 体液が異常に酸性
 - 血液のpH < 7.35
- アルカローシス: 体液が異常にアルカリ性
 - 血液のpH > 7.45

アシドーシスを引き起こす主な原因

呼吸不全

肺の換気不全→血中炭酸ガス濃度の増加
(炭酸 H_2CO_3 濃度の増加)

呼吸性

腎不全

リン酸イオン、硫酸イオン等の陰イオン、
ならびに水素イオンの排出不全

代謝性

糖尿病

有機酸(ケトン体)濃度の増加

炭酸水素イオンの減少

代謝性アシドーシス

- 腎不全
 - 腎臓からの水素イオンの排出不全
- 糖尿病
 - ケトン体の生成

呼吸性アシドーシス

- 急性呼吸器疾患
- 麻薬中毒→呼吸中枢の抑制

- 慢性呼吸器疾患
- 極度の肥満

組織間液とリンパ

- 組織間液
 - 毛細血管から組織間にこし出された液体成分
 - 血漿成分とほぼ同じだが、タンパク質が減少
 - 毛細血管内に回収される。
- リンパ
 - 毛細血管に回収されない組織液
 - 毛細リンパ管→静脈に合流

血液系

- 血液のはたらき

- 運搬:

- ガス(酸素、二酸化炭素など)
 - 栄養素の運搬
 - ホルモン
 - 老廃物

- 体温調節

- 体液のpHを一定に保つ

- 免疫

- 止血:凝固因子

- 血液の成分

- 有形成分:45%

- 赤血球
 - 白血球
 - 血小板

- 血漿:55%

赤血球

- 直径7.7 μ 、厚さ2 μ の円板状、無核
- 成人男性 500万/mm³, 成人女性 450万/mm³
- 酸素の運搬: ヘモグロビンがおこなう
 - 酸化ヘモグロビン \leftrightarrow 還元ヘモグロビン
 - 鉄を含むタンパク質(体内の鉄(4g)の約65%)を有する
- 骨髄で産生
- 約120日の寿命
 - 肝臓、脾臓で破壊

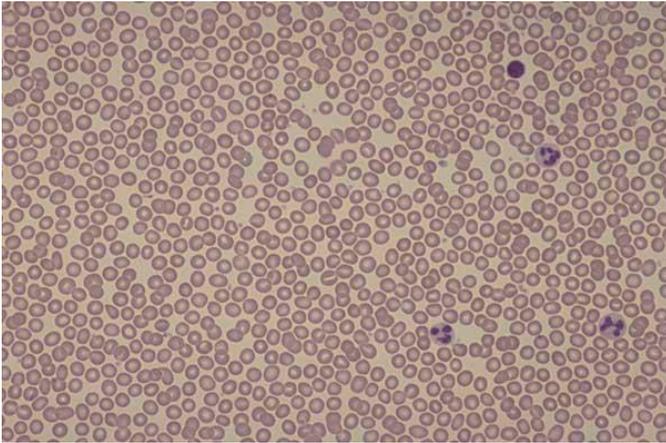
白血球

- 有核
- 6000~8000/mm³
- 顆粒球 (60~70%)
 - 好中球
 - 好酸球
 - 好塩基球
- リンパ球 (20~30%)
- 単球 (5%程度)

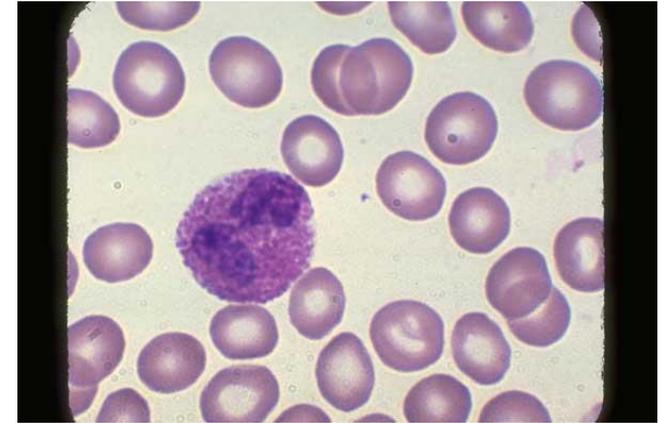
血小板

- 直径2~3 μ
- 無核
- 20~30万/mm³
- 血液凝固
 - <5万では止血に傷害

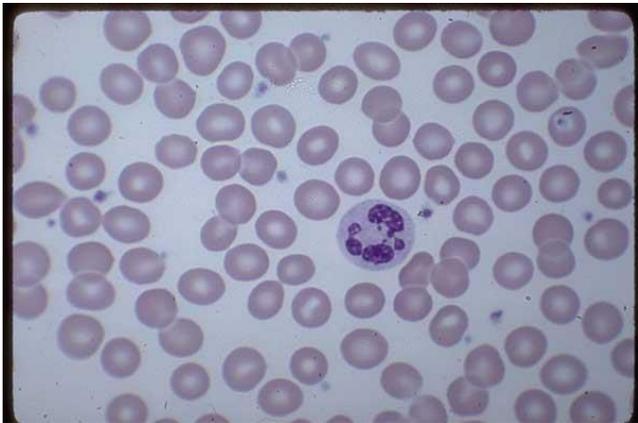
正常な血液像



(x20) ほとんどが赤血球



(x100) 成熟した好酸球



(x100, EDTA処理) 血小板が散在。中心は好中球

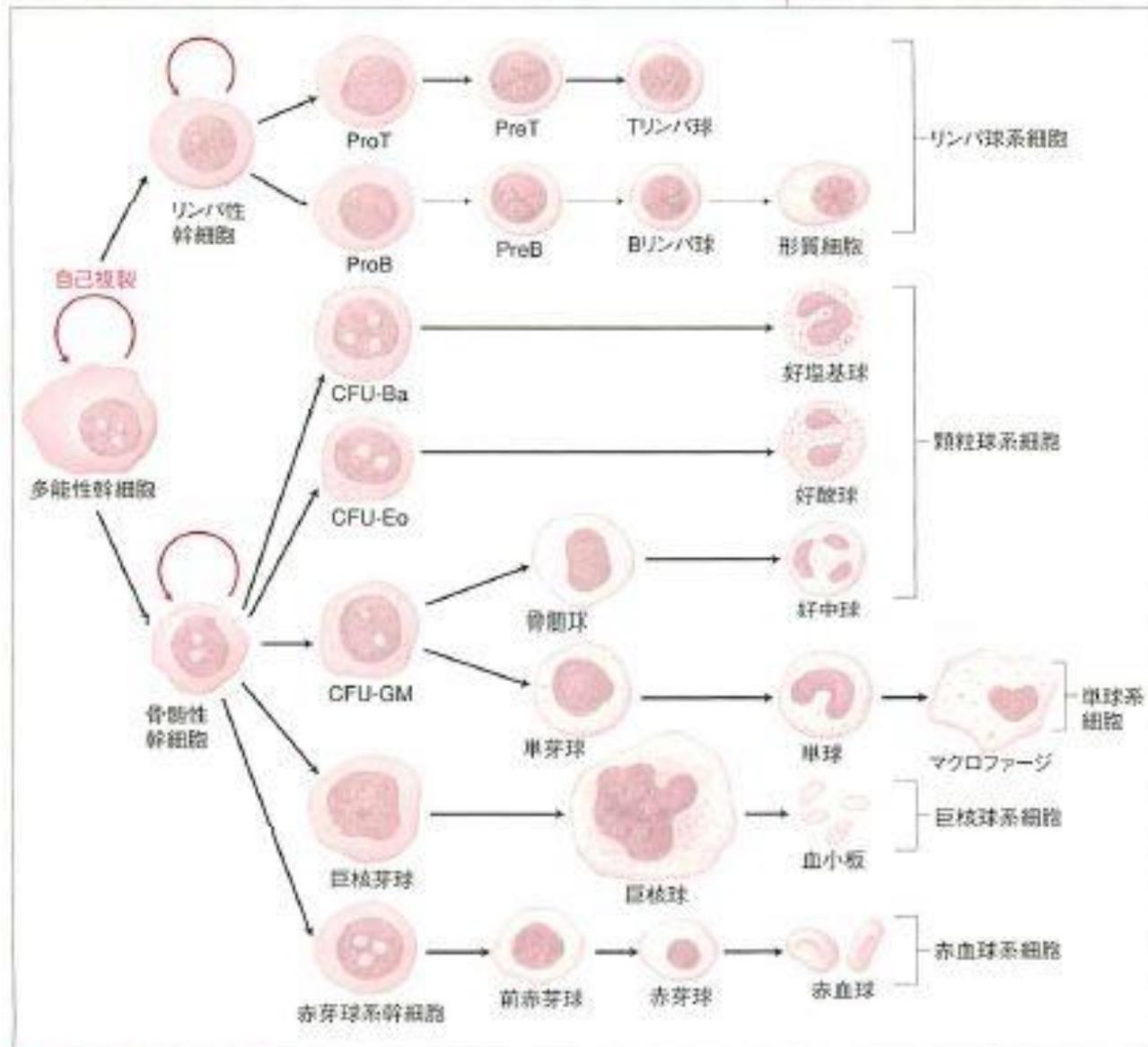


(x100) リンパ球が1個見える

画像は *Bloodline Image Atlas*

<http://www.bloodline.net/external/image-atlas.html> より

血液細胞の分化



▲図12-3 血液成分の分化

血漿と血清

- 血漿：血液の約55%を占める液体成分
 - そのうち90%は水
 - 血漿タンパク： フィブリノゲン、アルブミン、グロブリン
 - 栄養素
 - 老廃物
 - 無機塩類
- 血清：血漿からフィブリノゲン（線維素原）を除いたもの。

血液凝固

- フィブリノゲン→フィブリン・・・血球を凝集
 - トロンビンの作用によって変化
 - カルシウムイオンが必要



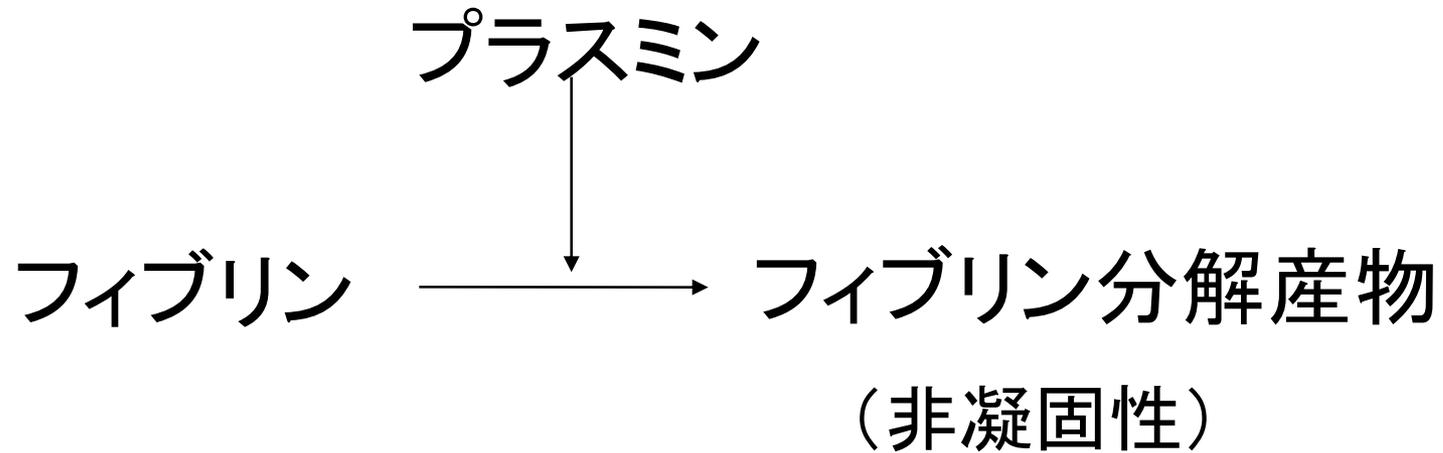
▲図12-5 血液凝固の仕組み

血液凝固

- 出血→血小板がこわれる
- 血小板→トロンボプラスチン
- トロンボプラスチンとカルシウムイオンにより、血漿中のプロトロンビンがトロンビンに変化。
- トロンビンの酵素作用により、フィブリノゲンがフィブリンに。

- 時間がたつと、フィブリンはプラスミンによって分解（線維素溶解現象）

線維素溶解（線溶）現象



血液凝固阻止剤

- 血漿中のカルシウムイオンを除去
 - クエン酸ナトリウム
 - シュウ酸ナトリウム
- 抗凝固因子を活性化
 - ヘパリン

赤血球沈降速度(血沈、赤沈)

- 血液にクエン酸ナトリウムを加えて凝固を防ぎ、ピペットに入れ、垂直に立てて凝集して下降する赤血球の1時間値を赤血球沈降速度(血沈、赤沈)という。
- 正常値は、 $<10\text{mm/h}$ (男)、 $<15\text{mm/h}$ (女)
- 亢進する原因
 - 赤血球の比重増加
 - 赤血球数の減少(貧血)
 - 血漿グロブリンの増加(炎症など)
 - アルブミンの減少

(補)止血の3要素

止血 hemostasis

血管攣縮 *vascular spasm* ← 血管平滑筋

血小板血栓 *platelet plug* ← 血小板

血液凝固 *blood coagulation* ← 凝固因子

血液型

- 血球表面の凝集原(抗原)と、血清中の凝集素(抗体)との反応(凝集反応)によって分類
- (例) ABO式血液型
 - A型:凝集原Aをもつ
 - B型:凝集原Bをもつ
 - O型:どちらの凝集原ももたない
 - AB型:両方の凝集原をもつ

ABO式

- 凝集素 α : A型抗原をもつ赤血球を凝集
- 凝集素 β : B型抗原をもつ赤血球を凝集

- A型: 凝集素 β をもつ
- B型: 凝集素 α をもつ
- O型: 凝集素 α と β をもつ
- AB型: どちらの凝集素ももたない

ABO式血液型の分類

▼表12-3 ABO式血液型の分類

	血液型	赤血球の凝集原（抗原）	血清の凝集素（抗体）
血液型の分類	A型	A	β
	B型	B	α
	AB型	A、B	なし
	O型	なし	α 、 β

ABO式血液型の遺伝

▼表12-5 ABO式血液型の遺伝

両親の血液型	遺伝子の組み合わせ	子どもの血液型
A×A	AA、AO × AA、AO	A、O
A×B	AA、AO × BB、BO	A、B、AB、O
B×B	BB、BO × BB、BO	B、O
A×O	AA、AO × OO	A、O
B×O	BB、BO × OO	B、O
AB×A	AB × AA、AO	A、AB、B
AB×B	AB × BB、BO	AB、B、A
AB×AB	AB × AB	A、AB、B
AB×O	AB × OO	A、B
O×O	OO × OO	O

Rh式

- Rh陽性: Rh凝集原をもつ
- Rh陰性: Rh凝集原をもたない
 - 人口の約0.7%(日本人)、約15%(白人)
- ヒトの血清にはRh抗原に対する凝集素(抗体)は本来存在しない。
- Rh陰性の母親がRh陽性の子を妊娠した場合、母体内でRh抗原に対する抗体が生成される。
 - 胎盤を通して少量の血液が移行
 - 1回目の妊娠: 少量の抗体
 - 2回目以降の妊娠でRh陽性の子を妊娠: 多量の抗体
 - →胎児のRh抗原と反応、赤血球の凝集、溶血
 - →貧血、重症新生児黄疸、全身浮腫、核黄疸など

脾臓のはたらき

- 老化した赤血球の破壊
- 防衛機能
 - リンパ組織があり、リンパ球が抗体を産生する。
- 胎生期の造血作用
- 血液(赤血球)の貯蔵
 - 出血時に動員する

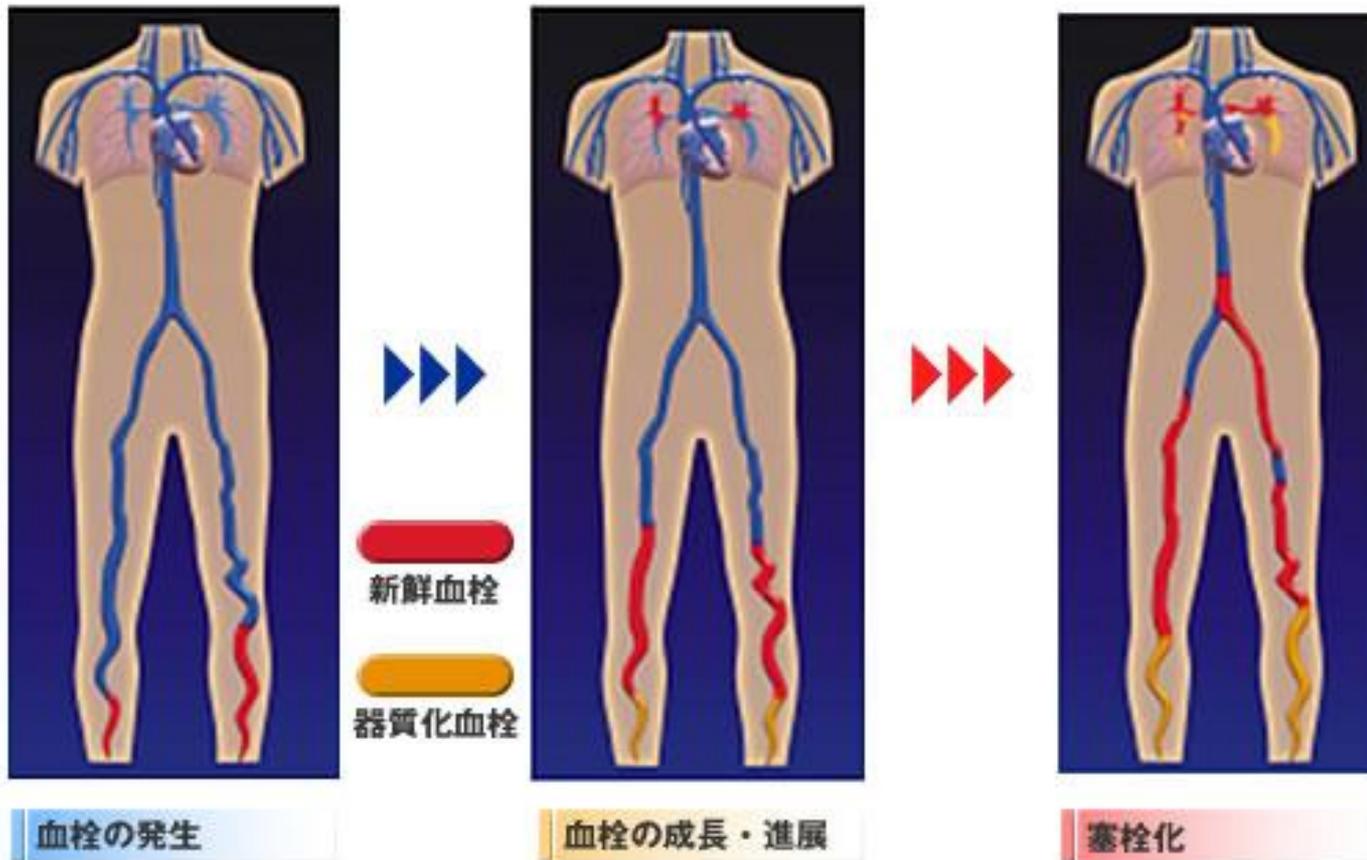
血液凝固の薬剤による コントロール

- ワーファリン

(静脈)血栓症

- 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE)
 - 肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE)
 - 主に下肢の深部静脈(大腿静脈・膝窩静脈など、体の深部にある静脈)に形成された血栓が遊離して血流に乗って肺に運ばれ、肺動脈を閉塞して急性の呼吸循環障害をきたす疾患
 - 深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis; DVT)
 - 深部静脈に血栓ができること

血栓症の進行



深部静脈血栓症 (DVT)の頻度

- アメリカでの発生率
 - 内科または一般外科手術患者で10～40%、
 - 整形外科大手術後で40～60%
- 日本での発生率
 - 人工股関節全置換術 (THR) 後では27.3%、
 - 人工膝関節全置換術 (TKR) 後では50.5%、
 - 股関節骨折手術後では43.7%とされており、その発生率は、アメリカとほぼ同じ。

手術以外の誘因

- 「エコノミークラス症候群」→「ロングフライト血栓症」
- 経口避妊薬の長期服用、悪性腫瘍など
- 深部静脈血栓症の危険素因：肥満、高齢、高脂血症、糖尿病、血栓症の既往、下肢静脈瘤、妊娠中、経口避妊薬の服用、凝固系異常、安静、悪性腫瘍、など

災害時の車中泊は危険

- 新潟中越地震(2004)で車中泊被災者でのDVTまたはPTE発症率:30.4%

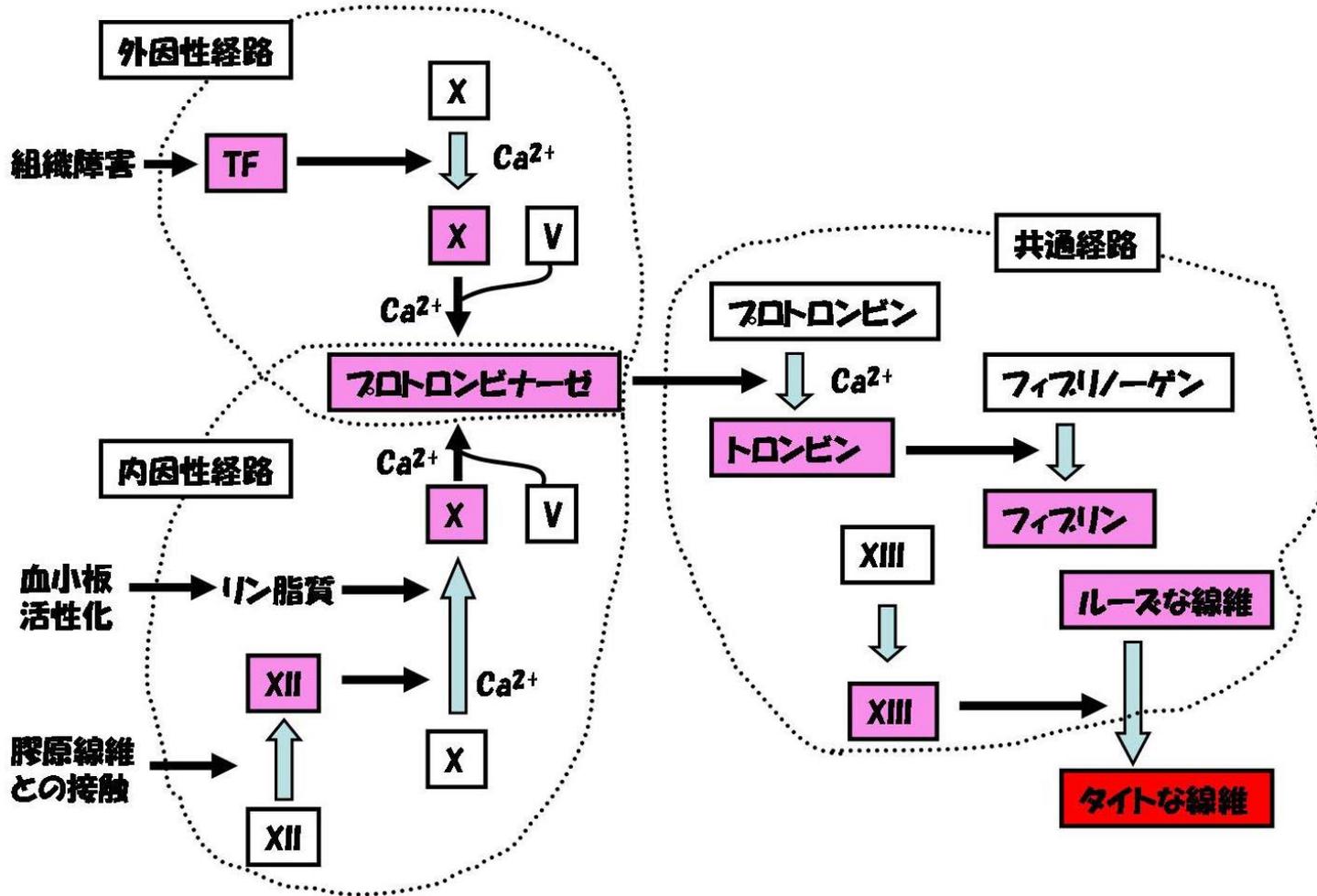
下肢深部静脈血栓症の症状

- 下肢の腫脹・疼痛、
- 下肢表在静脈の怒張、
- 臁径部の圧痛、
- Homans徴候（ふくらはぎの把握痛、足関節背屈でのふくらはぎの疼痛）、など

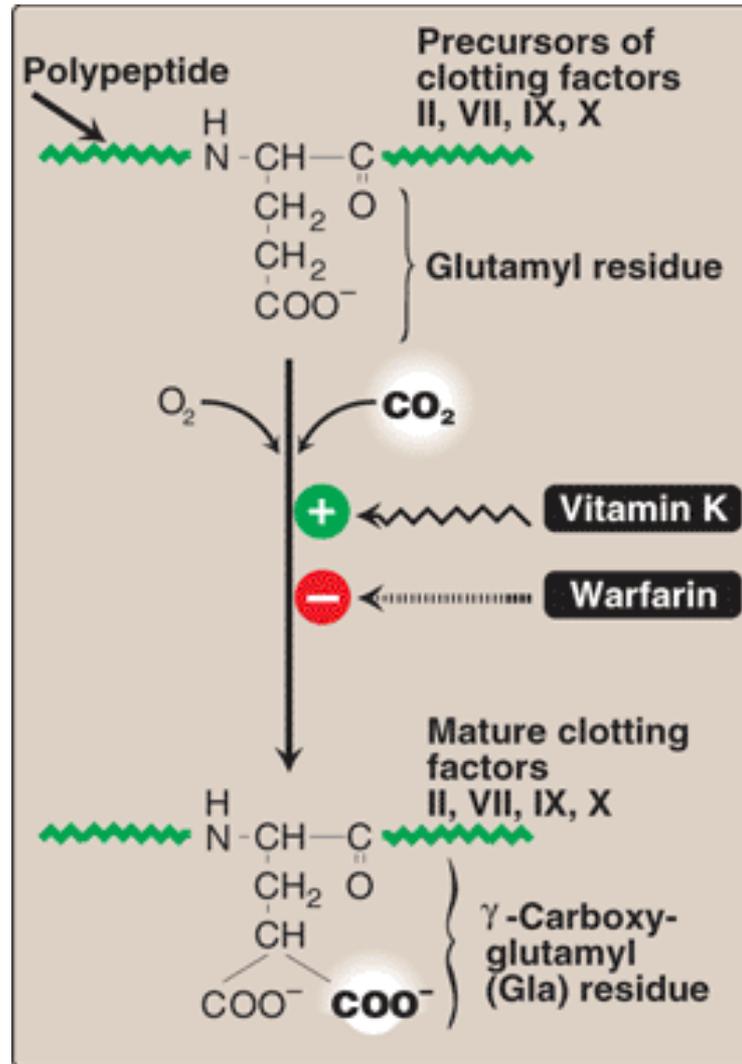
突然死の原因ともなりうる

- 手術後の突然死に対し、原因不明と思われていたものの中に、この疾患が原因のものがかなり含まれていたと推測されている。

凝固因子群



ビタミンKの作用：凝固因子の活性化



凝固因子の前駆体

グルタミン酸残基

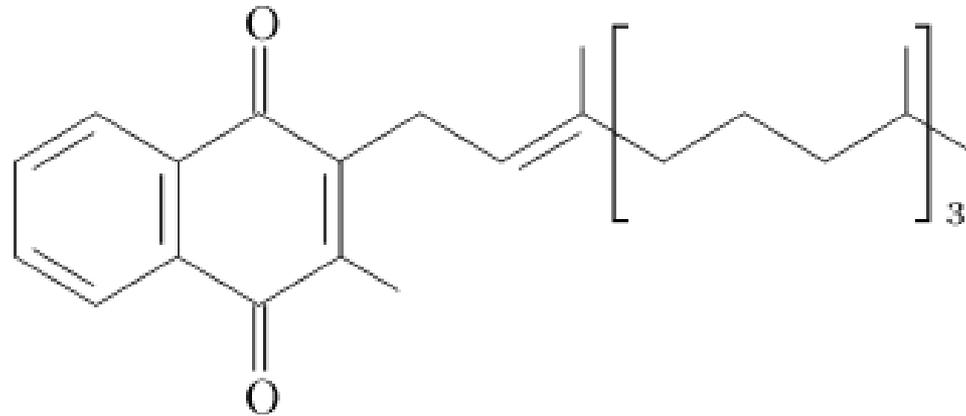
ビタミンK

ワーファリン

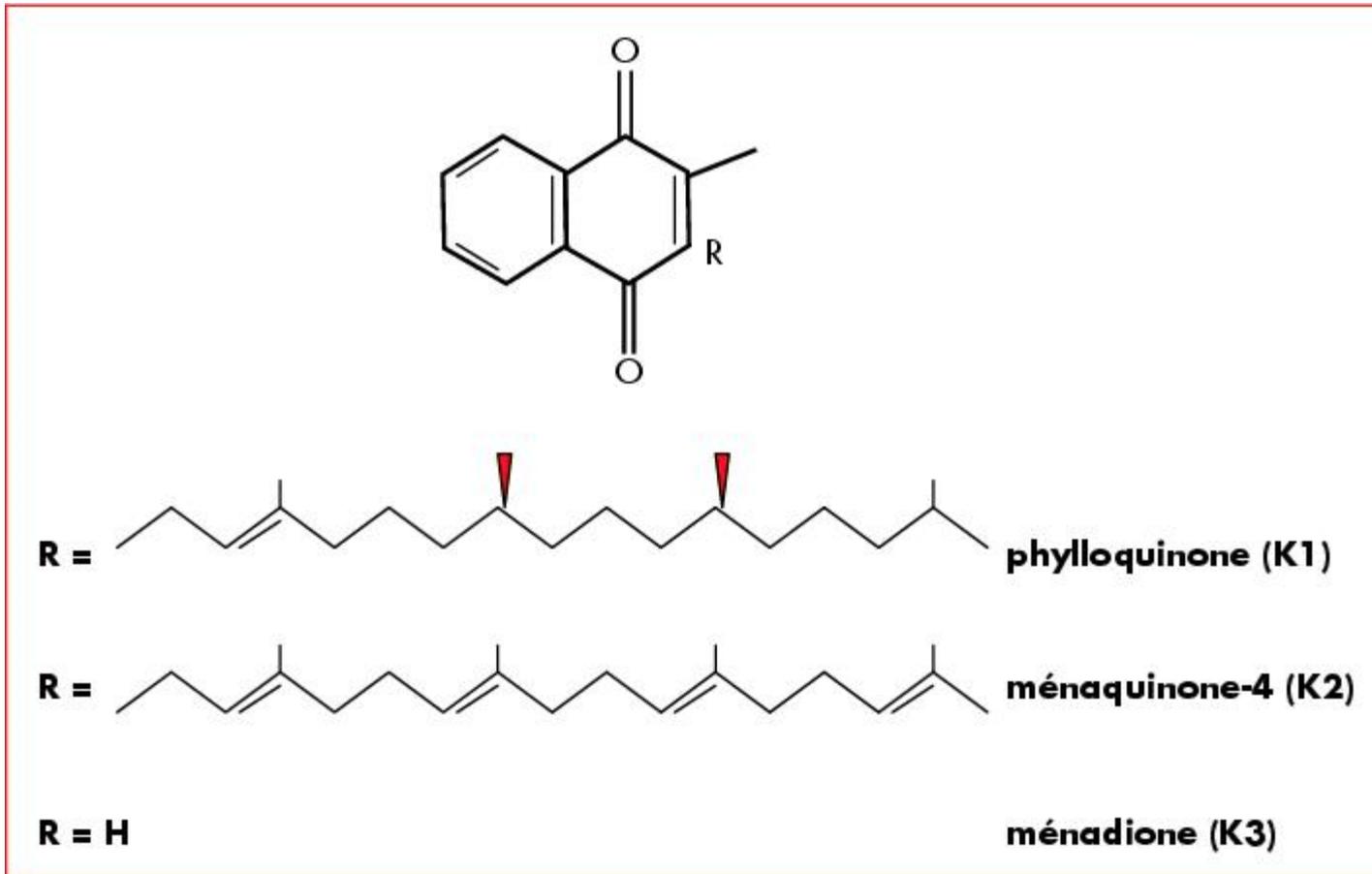
γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基

ビタミンK

ビタミンK1



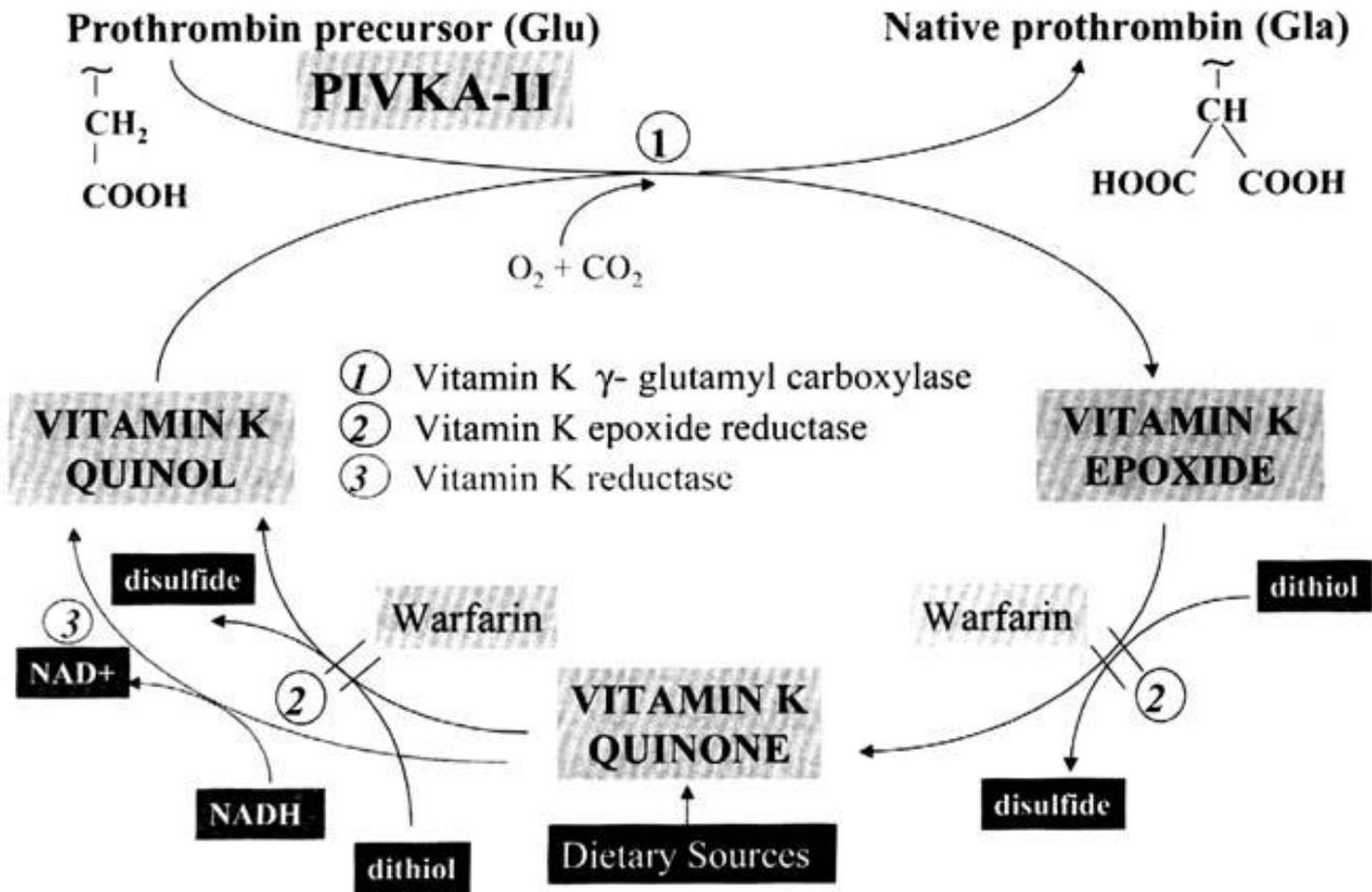
ビタミンK2



Vitamin K: metabolism, physiopathology, implication in the inter- and intra-individual variability in the response to the vitamin K antagonists

Hématologie. Volume 12, Number 6, 389-99, Novembre-Décembre 2006, Revue ⁴⁵

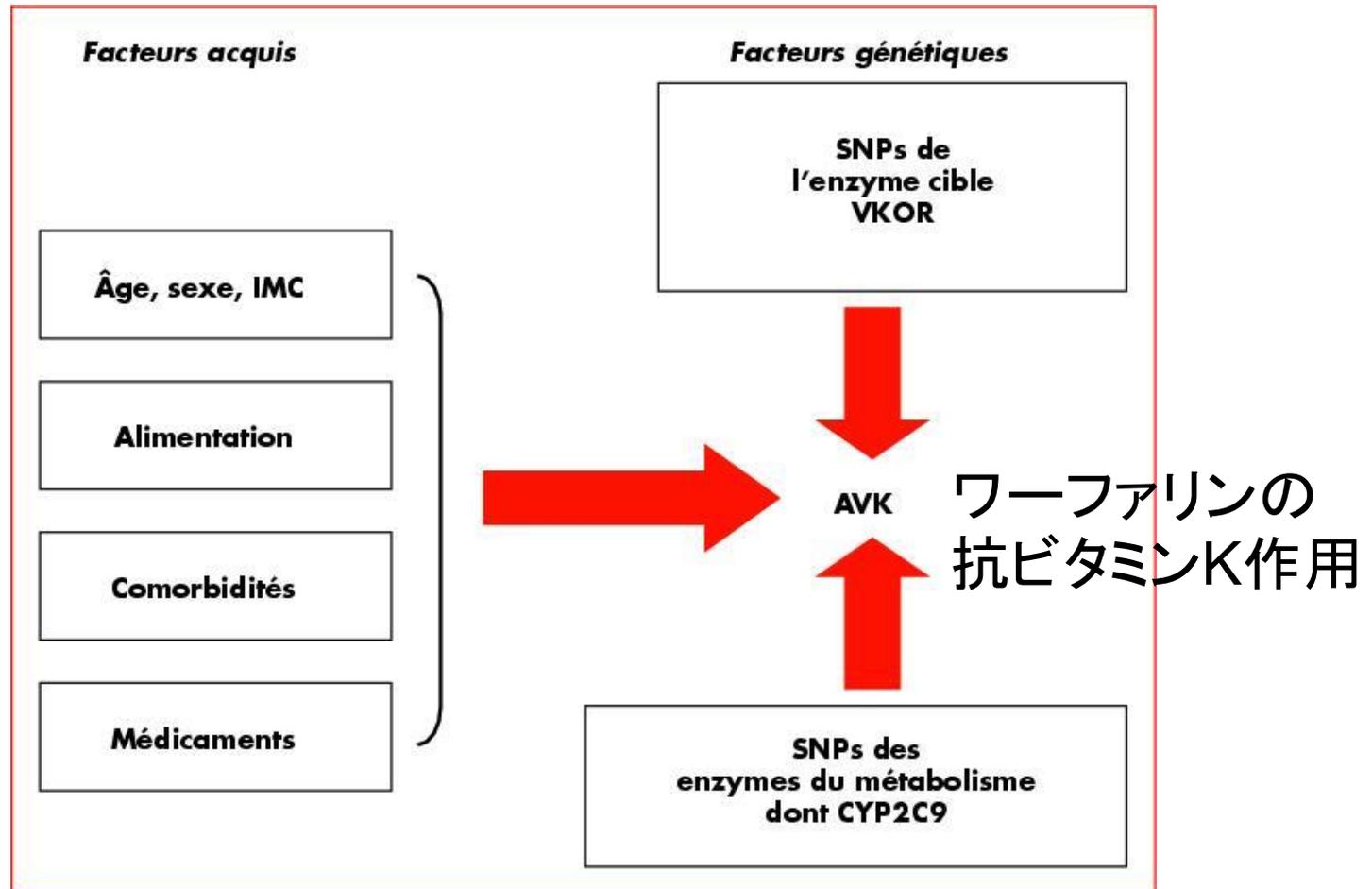
ワーファリンはビタミンKの代謝を阻害



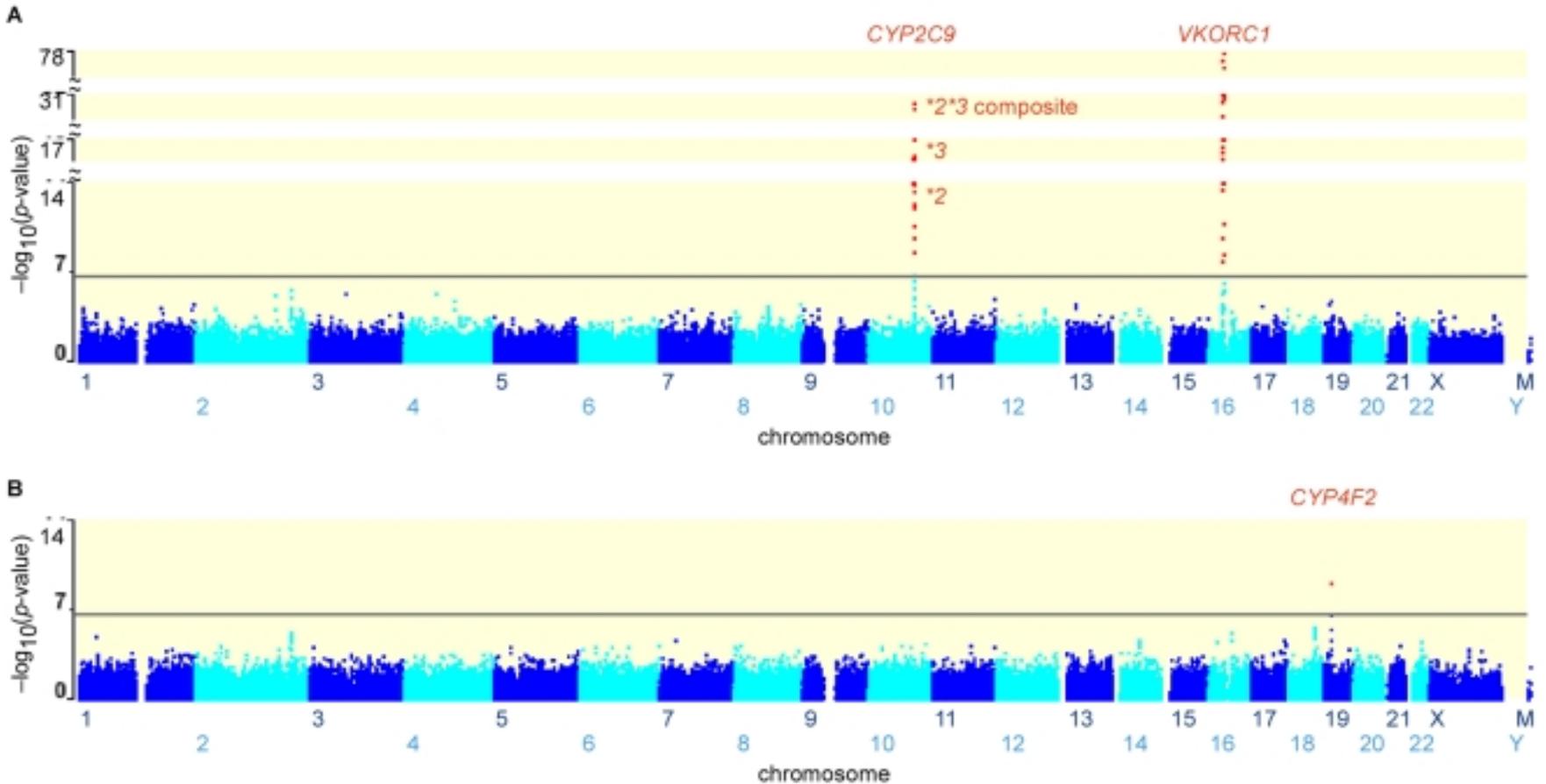
ワーファリンの定常投与量に関する要素

後天的要因

遺伝的要因

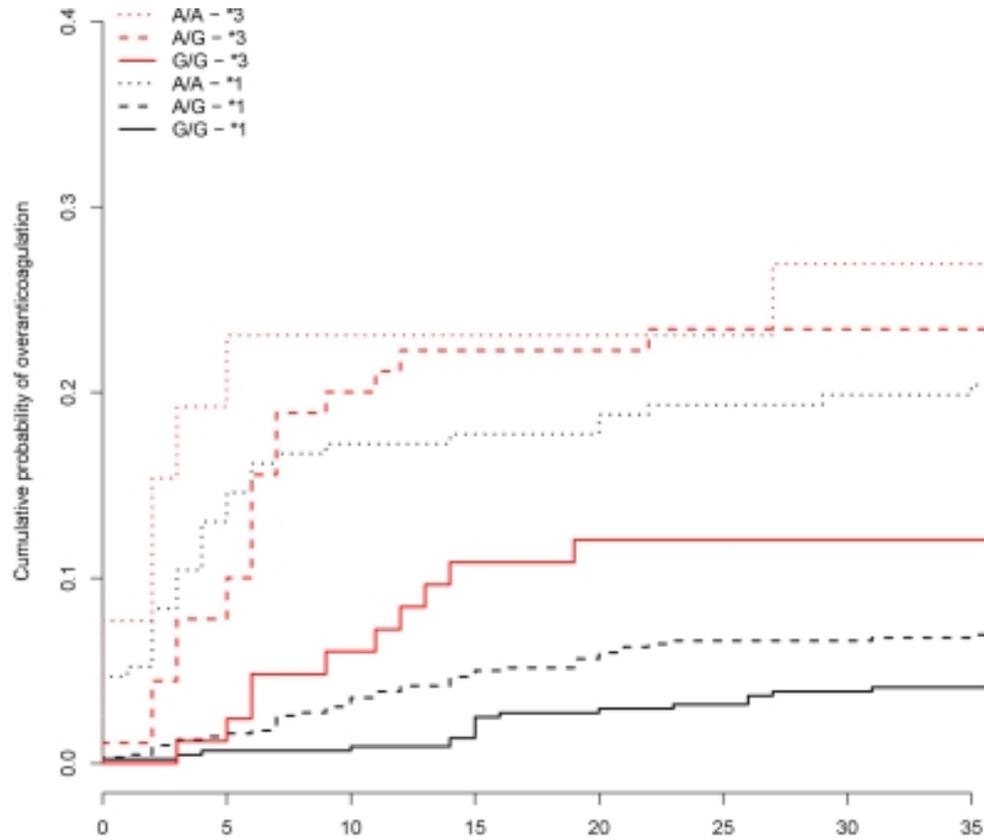


ゲノム全体からワーファリンの効果に相関のある遺伝子配列の変異を検出



Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genet. 2009;5(3)

遺伝子の多型とワーファリンの効果



VKORC1遺伝子と
CYP2C9遺伝子

Patients at risk	Days							
	0	5	10	15	20	25	30	35
A/A -*3	28	21	20	20	20	20	19	19
A/G -*3	90	83	71	69	68	67	65	64
G/G -*3	83	82	78	74	73	73	73	72
A/A -*1	192	166	158	157	158	151	150	149
A/G -*1	623	614	600	589	583	573	568	567
G/G -*1	444	440	438	433	427	423	418	415

Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJ, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 2009;113:784–792. 49

Glaドメインをもつヒトタンパク質の例

Showing 1 - 20 of 55 Next >>

<p>Protein</p> <p>UniProtKB/TrEMBL : A1A523 Scale:10aa A1A523_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>Proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 3 (Transmembrane)</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : A6NDZ7 Scale:10aa A6NDZ7_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>Putative uncharacterized protein PRRG3</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : A8K9N4 Scale:10aa A8K9N4_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>cDNA FLJ77200, highly similar to Homo sapiens coagulation factor IX (plasma thromboplastic component, Christmas disease, hemophilia B) (F9), mRNA</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : A8KAC9 Scale:20aa A8KAC9_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>cDNA FLJ75323, highly similar to Human vitamin K-dependent plasma protein S mRNA</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : A8MTL7 Scale:10aa A8MTL7_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>Putative uncharacterized protein PRRG1</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : B0YJC6 Scale:10aa B0YJC6_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>Vitamin K-dependent protein Z variant 1</p>
<p>UniProtKB/TrEMBL : B0YJC8 Scale:10aa B0YJC8_HUMAN Dasty GO! Homo sapiens (Human)</p>	<p>Coagulation factor VII variant 1</p>

血球像と感染症

- マラリア

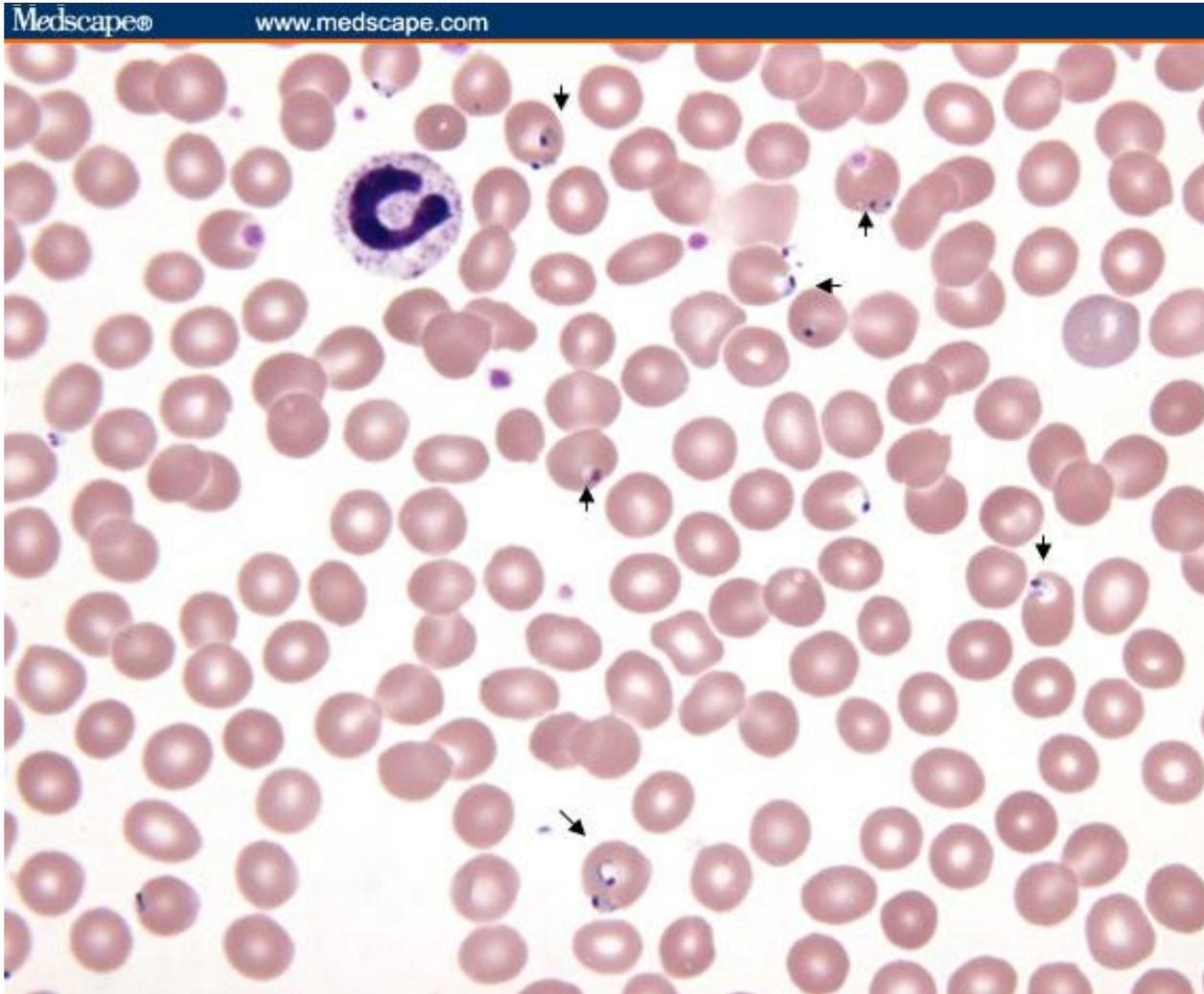
異常な血球の出現する疾患

- 白血病
- リンパ腫
- 感染症 など

熱帯へ旅行後の発熱

- 17歳男性。救急外来受診。2日続く頭痛、発熱、断続的な発汗。最近、3週間ナイジェリアに旅行した。帰国時は問題なし。今日になって頭痛がどんどんひどくなり、胆汁性の嘔吐、動悸、発汗がするようになった。
- 血液塗沫標本を作製した。
- 体温39.4°C、脈拍83/分、左右上腹部に圧痛、左肋骨弓3cm下に脾臓を触れる。
- 血液検査では、黄疸と肝機能障害時にみられるようなデータが得られた。

血液像



Plasmodium falciparum によるマラリア

マラリア

- 世界中で毎年新たに300-500万人の人々がマラリアにかかる。
- 毎年350-500万人の人々がマラリアで死んでいる
- 先進国から発展途上国に旅行する5000万人のおよそ40%が旅行のせいで何らかの疾病にかかる。
- 米国ではマラリアは毎年1,200例ほど報告されている。
- 帰国者の発熱の原因としてマラリアを考慮する必要がある。

マラリア原虫

- *Plasmodium* 属の原虫
 - *Plasmodium falciparum*
 - *Plasmodium vivax*
 - *Plasmodium ovale*
 - *Plasmodium malariae*
- *Anopheles* (ハマダラカ) 属の蚊が媒介
- 地域的特徴
 - *P. falciparum*: アフリカのサブサハラ地域
 - *P. vivax*: アジア、東ヨーロッパ、ラテンアメリカ

原虫の種類と発症のしかた

- *P. falciparum*
 - 帰国後1ヶ月以内が多い
 - 致命的になる可能性がある
 - 激烈、致死性
- *P. vivax*
 - 帰国後1ヶ月以内に発症するのは半数
 - 大部分は3ヶ月以内に発症
 - 1年たってから発症する例もある

症状と診断、治療

- 非特異的な症状
 - 発熱、けん怠感、筋痛、頭痛。さらに、咳、腹痛、下痢をともなうこともある。
- 血液塗沫標本で診断
- 治療薬は、旅行先の地域に多いマラリア原虫の種類と、薬剤耐性原虫の割合によって異なる。
- *P falciparum* を疑う場合は、一刻も早く治療を開始する必要がある。