

6・4 赤血球酵素異常による溶血性貧血

山口大学医学部

三輪 史朗

研 究 目 的

赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血は先天性代謝異常疾患の一つとして近年注目されてきた。これには十数種におよぶ酵素異常(欠乏)症がふくまれている。概して稀な疾患であり、病態および溶血機序の詳細についてはなお不明の点が残されており、したがって本症発生予防の最終目標を達成する為には個々の症例の臨床像、異常酵素の性質の詳細な検討と臨床症状の軽重との関連づけ、およびわが国での頻度などの実態の把握が前提となる。今年度は赤血球酵素異常症のうちグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠乏症について、山口県下での頻度調査を行うとともに、既に見出されている例および頻度調査により見出された例についての臨床像の観察および異常酵素の生化学的検討を行ない本症の溶血の機序をさぐるのを目的とした。

研 究 方 法

(1) 頻度調査

山口大学医学部附属病院中央検査部血液検査室に血球算定のために提出された検体の残りを男性に限りがつ重複を避けて用いた。また山口赤十字血液センターで献血のため採取した男性の血液のパイロットチューブ内の血液の一部を用いた。前者は2553例、後者は2567例総計5120例である。男性のみを対象とした理由は本症が伴性遺伝による為である。

G6PD欠乏症の検出のスクリーニングは、濾紙上で反応させ、生じたNADPHによる螢光を紫外線を照射して検出するBeutlerらの方法(Beutler, E. et al.: Blood, 32; 816, 1968)によった。本検出法の感度は高く、正常の約50%の活性低下は検出可能であった。

(2) G6PDの生化学的検討

赤血球G6PDの生化学的検討すなわちG6PD variantの同定はWHO

の規定 (WHO Techn. Rep. Ser. 366, 1967) に準じた。その他の生化学的パラメータとして NADPH による阻害度 (K:NADPH), 指ヒト G6PD 家兎血清による指体中和実験も行なった。

研究成果および考察

(1) G6PD 欠乏症の山口県下における頻度

スクリーニングを 5120 例の男性について実施し 5 例の本症が検出された。頻度は 0.1% であった。内訳は山口大学病院入院ないし外来の男性患者 2553 例中 3 例 (頻度 0.117%)。健康な献血者 2567 例中 2 例 (頻度 0.08%) となった。G6PD 欠乏症のわが国の頻度調査はほとんどなされておらず、またあっても小規模のものだったので明瞭な数字が出ていなかったが、今回の調査でほぼ見当づけがなされたといえる。しかしさらに例数をふやして行なう必要がある。

(2) G6PD variant の同定

スクリーニングで見出された 5 例および既に発見されていたないし別の方法で発見された 5 例計 10 例の G6PD の生化学的性質の検索成績は表に一括して示した。このうちスクリーニングで見出されたのは症例 3 (M. K.), 5 (Y. O.), 6 (K. Me.) 7 (M. Ko.) および 10 (S. M.) である。

Class 1 としたのは慢性溶血性貧血症状を呈し、かつ G6PD 活性の高度低下を示す群。Class 2 は活性高度低下あり薬剤惹起性急性溶血を呈する群。Class 3 は中等度ないし軽度の活性低下を呈する群である。

このうち主な例について述べる。

症例 1, G6PD Tokyo (K. M.)。15 才男性、2 才の頃サルファ剤服用後血色素尿を伴う急性溶血発作 (Hb 8.5 g/dl) を生じ G6PD 欠乏症と診断された。その後薬剤投与なしにしばしば血色素尿、黄疸、貧血をくり返していた。今回の検索時 Hb 12.8 g/dl, RBC 38.1 万, 網赤血球 13.3%,

血清ビリルビン 2.7 mg/dl (間接型 1.4 mg/dl) であった。G6PD 活性は 4.4%, 電気泳動では移動度遅く、熱にきわめて不安定で、活性高度低下と不安定である性質とがあいまって慢性溶血性貧血症状をもたらしていることがうかがわれ

る。新しい variant である。

症例2, G6PD Tokushima (K. T.), 17才男性, 生後2カ月で腫, 6才頃貧血, 8才頃黄疸を指摘された。15才の頃発熱時に Ht 9%, RBC 70万となり輸血を受けた。17才の検索時赤血球寿命 $5.1 \text{ CrT} \frac{1}{2} 3.6$ 日, RBC 133~290万, 網赤血球数 9.4~31.6%, 血清ビリルビン 3.8 mg/dl (間接型 2.6 mg/dl)。G6PDの性質は活性高度低下(3%), 熱不安定性に加えるに NADP に対する親和性が悪い (Km NADP 上昇) ことが目立ち, これが慢性溶血症状をひきおこす原因となっていると考えられた。現在まで報告のない variant なので G6PD Tokushima と名づけた。

症例3, G6PD Onoda (M. K.)。3才男児で, 1年前より時に薬剤の服用なしに褐色尿と貧血を呈し, 山大小児科入院, 小児科より中検に提出された血液検査用の血液によるスクリーニングにより見出された。発作の影響がない時期の血算値は Hb 12.3 g/dl , RBC 434万, 血清ビリルビン 0.3 mg/dl 。G6PDの性質は活性高度低下, 基質類似物質 (2-deoxyglucose 6-P, galactose 6-P, deamino-NADP) の利用率上昇, 熱にはわずかに不安定, pH 曲線は二峰性を呈しており, G6PD Mediterranean と近似するが異なる variant と考えて G6PD Onoda と名づけた。

症例4, G6PD Onoda (S. I.) は最近検索し得た例で, 全く別の家系であるが, その性質は症例3に酷似するので, G6PD Onoda と考えている。

症例5, G6PD Ogori (Y. O.)。33才男性, 全身倦怠と運動後の発疹により山大内科受診。約1年前赤褐色尿を認めている。Hb 15.9 g/dl RBC 484万, 網赤血球 3.3%, 血清総ビリルビン 0.8 mg/dl 。スクリーニングにより本症であることがわかった。G6PDの性質は活性高度低下以外には正常と変りがない。新しい variant と考え G6PD Ogori と名づけた。G6PD Onoda と G6PD Ogori は薬剤ないし何らかの諸因で急性溶血を生ずるが, これは G6PD 活性高度低下のためと考えられる。

症例6, G6PD Hofu (K. M.)。18才男性, 生来健康で貧血, 赤褐色尿の既往はない。献血血液のスクリーニングテストで判明。Hb 15.1

g/dl, RBC 484万, 網赤血球2.2%。G6PD活性は12.1%, deamino-NADP利用率が高いという特徴のある variant で, G6PD Hofu と名づけた。

症例7, G6PD Ube (M. Ko.)。56才男性, 糖尿病と慢性糸球体腎炎で内科入院中, 血液検査室に提出された検体のスクリーニングテストにより見出された。貧血, 黄疸, 赤褐色尿の既往はない。Hb 14.3 g/dl, RBC 480万, 網赤血球1.2%, 黄疸指数5%。G6PD活性は45.2%と軽度低下, 電気泳動上速く移動した。黒人に多いG6PD A-と一見類似するが, A-は活性低下の度が高度であること, また表には示さなかったがKi NADPHが症例7では4.8 μ M, 正常(B+) 17.5 μ M, A- 2.4 μ Mと明らかな違いを示したので新しい variant と考えG6PD Ubeと名づけた。

症例8, G6PD Ube (T. H.)。26才男性, 大学病院勤務医でまたまたスクリーニングテストを受けたところ見出された。全く健康, Hb 16.7 g/dl, 網赤血球0.6%。G6PDの性質は症例7と酷似し, 同一の variant (G6PD Ube) と考えた。

症例9, G6PD Ube (Y. T.)。60才男性で生来健康。本人の娘が献血をし, その血液のスクリーニングテストで見出され, その父親(本人)をしらべて本症であることがわかった。Hb 15.2 g/dl, RBC 515万, 網赤血球0.8%, 血清ビリルビン0.8 mg/dl。G6PDの性質は症例7, 8と酷似し, G6PD Ube と同定した。

症例10, G6PD Ube (N. M.)。34才男性, 生来健康で黄疸, 貧血, 赤褐色尿の既往なく, 献血のパイロットチェックのG6PDスクリーニングにより見出された。Hb 13.5 g/dl, RBC 390万, 網赤血球2.7%, 血清ビリルビン0.2 mg/dl。G6PDの性質は症例7, 8, 9と酷似し, G6PD Ube と同定された。

症例6~10は活性低下の度が中等度ないし軽度で, 熱に対しても安定であり, したがって臨床症状も呈さず, 薬剤の影響も受けにくいと考えられる。

要約

(1) 山口県下のG6PD欠乏症の頻度調査を5120名の男子について行ない,

約0.1% (5例)であることがわかった。これが日本人の本症の頻度を代表すると推測されるが、なお例数を重ねる要がある。

(2) 頻度調査ないしそれ以外の方法で見出された本症10例のG6PDの性質を詳細に検討した結果6種の従来報告のない新しいvariant, G6PD Tokyo, Tokushima, Onoda, Ogori, Hofu, Ubeを同定した。G6PD Ubeは血縁関係の見出せない4例にみられるところから、日本人に比較的頻度の高いvariantと考えられる。また臨床症状の軽重とG6PD variantの性質との関連性についても検討した。

発 表

1) 中島弘二, 小野惇一郎, 阿部成宣, 影岡武士, 田尻三昭, 三輪史朗, 森田高生 (1975)。G6PDスクリーニングテストによって発見された新しいG6PD異常症, G6PD Ubeについて。第17回日本臨床血液学会総会。

2) 小野惇一郎, 中島弘二, 阿部成宣, 影岡武士, 篠原健次, 三輪史朗, 山口潜 (1975)。慢性溶血症状を呈する新しいG6PD variant (G6PD Tokyo)の生化学的研究。第17回日本臨床血液学会総会。

3) 磯部淳一, 西村典三, 小野惇一郎, 中島弘二, 影岡武士, 阿部成宣, 田尻三昭, 篠原健次, 三輪史朗 (1975)。慢性溶血症状を伴ったG6PD欠乏症の1例。第17回日本臨床血液学会総会。

4) 三輪史朗, 小野惇一郎, 中島弘二 (1976)。新しい5種のG6PD variantsとその病態。第13回日本臨床代謝学会。

G6PD VARIANTS

CLASS CASE VARIANT (NAME)	RBC ENZYME ACTIVITY (%)	ELECTROPHORESIS (%)	KM G6P (μM)	KM NADP (μM)	UTILIZATION TEST				PH OPTIMA
					2DG6P (% OF G6P)	CAL-6P (% OF G6P)	DEAMING (% OF NADP)	HEAT STABILITY (46°C, 20MIN, %)	
NORMAL B	100	100	31-71	26-66	16-64	43-127	51-69	662-990	NORMAL
1 1 TOKYO (K.M.)	4.4	90 (TRIS) 90 (TEB) 70 (PH)	65	5.5	25	9.5	552	0	NORMAL
2 TOKUSHIMA (K.T.)	3.0	100 (TEB) 100 (PH)	50	270	20	78	521	48	NORMAL
2 3 ONODA (M.K.)	3.5	100 (TRIS) 100 (TEB) 100 (PH)	20	30	126	252	1804	603	SLIGHTLY BIPHASIC (7-7.5, 9-9.5)
4 ONODA (S.I.)	2.5	100 (TRIS) 100 (TEB) 100 (PH)	28	23	8.5	323	175	585	SLIGHTLY BIPHASIC (6.5-7, 9-9.5)
5 OGORI (Y.O.)	3.5	100 (TRIS) 100 (TEB) 100 (PH)	40	50	34	62	677	90.9	NORMAL
3 6 HOFU (K.ME)	121	100 (TRIS) 100 (PH)	25	50	5.2	100	1050	89.5	NORMAL
7 UBE (M.KO)	452	107 (TRIS) 107 (TEB) 115 (PH)	55	50	25	108	613	900	NORMAL
8 UBE (T.H.)	329	109 (TRIS) 107 (TEB) 112 (PH)	50	5.5	25	104	553	89.5	NORMAL
9 UBE (Y.T.)	333	107 (TRIS) 107 (TEB) 112 (PH)	50	50	25	88	573	854	NORMAL
10 UBE (N.M.)	350	108 (TRIS) 108 (TEB) 112 (PH)	55	60	30	82	530	940	NORMAL

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血は先天性代謝異常疾患の一つとして近年注目されてきた。これには十数種におよぶ酵素異常(欠乏)症がふくまれている。概して稀か疾患であり、病態および溶血機序の詳細についてはなお不明の点が残されており、したがって本症発生予防の最終目標を達成する為には個々の症例の臨床像、異常酵素の性質の詳細な検討と臨床症状の軽重との関連づけ、およびわが国での頻度などの実態の把握が前提となる。今年度は赤血球酵素異常症のうちグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠乏症について、山口県下での頻度調査を行うとともに、既に見出されている例および頻度調査により見出された例についての臨床像の観察および異常酵素の生化学的検討を行ない本症の溶血の機序をさぐるのを目的とした。