

G6PD 欠乏症の我が国での頻度調査

研究協力者 三輪 史朗

藤井寿一 高橋圭介 鈴木早苗
熊川寿郎

(東京大学医学研究所病態生物学研究部・内科)

研究目的

グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, 以下 G6PD と略) 欠乏症は1956年米国で Carson らによって発見された伴性遺伝性疾患で、赤血球酵素異常と溶血との関係が解明された最初の赤血球酵素異常症である。本症発見以来溶血性貧血を生じる遺伝性の赤血球酵素異常症は全部で16種知られるにいたったが、G6PD 欠乏症の頻度は世界で最も高く、熱帯・亜熱帯地域でその頻度は高いとされている。

大半の G6PD 欠乏症はふだん無症状で貧血はないが、マラリア治療剤、サルファ剤、解熱

表1 G6PD 欠乏症の溶血惹起薬剤¹⁾

-
- A. G6PD 欠乏症において臨床的に溶血性貧血を起こす薬剤
- 抗マラリア剤
ブリマキン、パマキン、ペンタキン
サルファ剤
スルファニルアミド、スルファセタミド、スルファピリジン
ニトロフラン、フラダンチン
鎮痛・解熱剤
アセトアニリド
- B. 慢性溶血のない G6PD 欠乏症に常用量なら使用できる薬剤
- 抗マラリア剤
クロロキン、キニーネ、ピリメタミン
サルファ剤
スルファダイアジン、スルファグアニジン、スルファメラジン、スルファソキサゾール
解熱・鎮痛剤
アセトアミノフェン、フェナセチン、アミノピリン
抗生物質・抗結核剤
クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、トリメトプリム、イソニアジド (INAH)
抗不整脈剤
キニジン、塩酸プロカインアミド
その他
ビタミンC、ビタミンK、プロベネシド、コルヒチン
-

表2 アジア太平洋地域諸国での男性の G6PD 欠乏症の頻度

インド	北 部	3.13~ 7.50 (%)
	南 部	0.27~ 9.0
	東 部	4.73
	西 部	2.00~11.70
イラン		0.66~20.00
イラクとペルシャ (ユダヤ人)		40.00
イスラエル		0~52.00
オーストラリア		0~15.00
オーストラリア (原人)		0
韓 国		0.13
サウジアラビア		2.94~65.38
スリランカ		3.74~ 5.23
台 湾		1.77~ 5.47
タ イ		2.83~14.33
中 国 (広東地区)		4.50
トルコ		0~ 3.50
日 本 ²⁾³⁾		0.1 ~ 0.5
ニューギニア		0~17.62
ニュージーランド		0.19
バングラデッシュ		4.00
フィリピン		6.63~13.33
ベトナム		1.37~ 5.80
香 港		3.74
ボリネシア		0
マレーシア		1.25~24.24
ミクロネシア		0~ 8.62
レバノン		1.15~ 6.82

剤など酸化的薬剤の服用後、ヘモグロビン尿を伴う急性溶血発作を呈し、ときに腎尿細管にヘモグロビンが沈着して急性腎不全を生じ、生命がおびやかされることがある。したがって、本症を発症前にあらかじめ診断しておくことができれば、患者に溶血発作惹起薬剤のリスト（表1）を渡して、必要止むを得ない限り、できるだけ服用を避けるように指導することにより、少くも重篤な急性腎不全のような病態は回避できる。

世界各国で本症の頻度調査がなされ、わが国の近隣の地域についても報告があり、それを表2¹⁾に示した。われわれの従来行ったわが国の頻度調査では0.1%程度と低頻度であったが²⁾、これは Beutler 法で一部の地域で行われたにすぎない。また電気泳動法と Beutler 法を用いての異常症例は0.05%であった³⁾。

今回われわれは濾紙に吸着した血液を用いて、新生児のマスクリーニングにも行いうることが可能なホルマザンリング法⁴⁾を G6PD 欠乏症のスクリーニング法として開発し、これを用いて、わが国の地域別の頻度調査を開始したので、その中間成績について報告する。

方 法

ホルマザンリング法については昨年度報告した⁴⁾。方法の概略は次のとくである。

10 mM MgCl₂ を含む100 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 6.5) 20ml中に 150mg の noble-agar を入れ加熱して溶かす。55°Cに保ち、手早く glucose 6-phosphate (G6P) 25 mg, NADP 5 mg, 3(4,5-dimethylthiazolyl-2) 2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 5 mg, phenazine methosulfate (PMS) 5 mg, を加え混和後、13×6×2 cm のプラスチック容器に入れ、固まらせる。これで21検体の検索ができる。

Guthrie 法用の採血に用いる濾紙、あるいは陽イオン交換濾紙 (Whatman P81) に被検者 血液約 10 μ l を塗布乾燥させたものから、直径 6 mm の円形に打ち抜き、これを寒天プレート 表面に置き、暗所またはアルミフィルで遮光し、37°C 8 時間孵育する。濾紙周囲のホルマザンリング産生の有無とその大きさにより判定する。G6PD 欠乏症ではホルマザンリングの産生が不良で大きさが正常に比し明らかに小さいか、ほとんど産生がない。血液を吸引した濾紙は デシケーター中に保存しておけば室温で 7 日、4°Cでは30日後でも判定可能であった。

G6PD 欠乏症例の赤血球異常 G6PD (G6PD variant) の検索は WHO の推奨法⁵⁾ により行 った。

対 象

すべて男性を対象とした。東京地区では、①日赤医療センターに提出された検体、および②学校の貧血検診で採血し血算をした残りの検体を重複がないように整理し、それぞれ、5,043 例、1,966 例につき検査した。鹿児島地区では鹿児島大学医学部附属病院中央検査部に提出された検体5,471例、沖縄地区では同様検査センターに血算用に提出された検体2,397例について 血算施行後の残りの血液を東京に空輸し、血液採取後 5 日以内に検査を行った。したがって今回は濾紙に吸着させた検体を保存するのではなく、EDTA で凝固阻止した血液を検査当日まで、できるだけ 4°C に保ち、当日血液をそれぞれよく混和したのち濾紙に附着させ、乾燥後パンチするようにした。

結 果

結果は表 3 に示した。すなわち東京地区では日赤医療センターの検体 5,043 例中 3 例 (0.06 %)、学校検診1,966例中 1 例 (0.05 %)、鹿児島地区5,471例中 2 例 (0.04 %) であり、沖縄地区 2,397 例では欠乏症例は検出できなかった。以上は現在までの中間成績であり、引続いて検

表 3 今回の G6PD 欠乏症の頻度調査成績 (男性)

地 区	検 体 数	症 例 数	頻 度 (%)
東 京			
日赤医療センター	5,043	3	0.06
学 校 検 診	1,966	1	0.05
鹿児島	5,471	2	0.04
沖 縄	2,397	0	0

表4 東京地区で発見した G6PD 欠乏症3例の酵素学的特徴

赤血球活性 (正常を100%とする)	電気泳動易動度 (正常を100%とする)	KmG6P (μ M)	KmNADP (μ M)	KiNADPH (μ M)	基質類似物質の利用率			熱安定性 (20分後の酵素活性残存%)	pH曲線	
					2-deoxyG6P (G6Pを100%とする)	Gal-6P (G6Pを100%とする)	deamino NADP (NADPを100%とする)			
正酵素	100	100	31~71	2.6~6.6	4.9~12.9	1.6~6.4	4.3~12.7	5.1~6.9	66~99	正常
T.S.	53.8 106(tris ^a) 107(TEB ^b) 107(ph ^c)	42	6.8	10.8	3.1	9.8	5.3	97		正常
T.A.	51.3 107(tris) 105(TEB) 111(ph)	32	6.9	11.1	4.7	4.3	5.2	79		正常
T.W.	39.3 110(tris) 105(TEB) 112(ph)	47	5.4	5.4	1.6	2.8	5.3	99		正常

a) tris-HCl buffer, pH 8.8; b) tris-EDTA-borate buffer, pH 8.6; c) phosphate buffer, pH 7.0.

索中である。

日赤医療センターで見出した3例については variant の検索を行い、表4に示すごとく、3例とも活性は40~54%，電気泳動で正常より速かな易動度を示すが、他に異常な性質を認めないことがわかった。

考 察

アジア・太平洋地区の各国での男性の G6PD 欠乏症の頻度は表2¹⁾に示すごとく、従来よりいわれているごとく熱帯・亜熱帯地域で本症の頻度が高い。日本に近接した国々では、フィリピン6.6~13%，台湾1.8~5.5%，香港3.74%，中国の広東地区4.5%とかなりの頻度でみられるが、韓国では0.13%と低い。すなわち南が高く北が低い傾向がみられる。

今回のわれわれの目的は、大量の検体をスクリーニングすることによって、わが国での正確な頻度を知ること、および、国内でも南と北とで頻度に差があるかどうかを調査することにあった。そして南に位置する沖縄や鹿児島地区は東京に比してより頻度が高いのではあるまいか、と予測し、また今後引続いて行う予定の北海道地区では東京に比してより頻度が低いのではあるまいか、と予測した。

集計し得た今までの中間成績から結論を生すことは尚早であるが、少なくとも東京と鹿児島地区との間では予測したような差異は認められていない。

今回見出し、variant の検索を行うことできた日赤医療センターの3例は、活性が40~55%，電気泳動易動度は正常に比し速いが、他の酵素学的性質に異常を認めないので、われわれが以前に山口県で見出し、G6PD Konan と名づけた variant と一致する³⁾。この variant は不利な性質が少なく、おそらく通常量の溶血惹起薬剤の服用に耐えられると推測されるが、詳細は明らかではない。いずれにしても、わが国には比較的多くみられる G6PD variant で

ある。

結 論

われわれが開発し、マスククリーニングに適した方法であるホルマザンリング法を用い、東京地区、鹿児島地区、沖縄地区での G6PD 欠乏症の頻度調査を行った。まだ十分の症例数に達していないが、東京地区での頻度は7,009例中 4 例 (0.056%), 鹿児島地区で5,471例中 2 例 (0.04%) であり、明らかな地域差は見出されなかった。沖縄では2,397例中欠乏症例は 0 であり、なお例数を重ねる要がある。

終りに、本調査に御協力いただいた日赤医療センター篠原多美子先生、東京都予防医学協会山内邦昭理事、鹿児島大学医学部附属病院中検尾辻省悟教授、沖縄市古波倉内科医院古波倉正照先生はじめ関係の諸先生方に感謝します。また日本大学小児科北川照男教授の有益な御助言に謝意を表します。

文 献

- 1) Beutler, E. : Hemolytic Anemia in Disorders of Red Cell Metabolism. Plenum Medical Book Co., New York and London, 1978.
- 2) Fujii, H., Nakashima, K. and Miwa, S. : Incidence and characteristics of G6PD deficiency in Japan. Jpn. J. Hum. Genet., **23** : 271~272, 1978.
- 3) Nakatsuji, T. and Miwa, S. : Incidence and characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Japan. Human Genetics, **51** : 297~305, 1979.
- 4) Fujii, H., Takahashi, K. and Miwa, S. : A new simple screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Acta Haem. Jap., **47** : 185~188, 1984.
- 5) WHO Scientific Group : Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. WHO Tech. Rep. Ser., **366** : 1~53, 1967.

検索用テキスト OCR(光学的文書認識)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

グルコースー6-リン酸脱水素酵素(glucose-6-phosphate dehydrogenase, 以下 G6PD と略)欠乏症は1956年米国でCarsonらによって発見された伴性遺伝性疾患で、赤血球酵素異常と溶血との関係が解明された最初の赤血球酵素異常症である。本症発見以来溶血性貧血を生じる遺伝性の赤血球酵素異常症は全部で16種知られるにいたったが、G6PD 欠乏症の頻度は世界で最も高く、熱帯・亜熱帯地域でその頻度は高いとされている。

大半の G6PD 欠乏症はふだん無症状で貧血はないが、マラリア治療剤、サルファ剤、解熱剤など酸化的薬剤の服用後、ヘモグロビン尿を伴う急性溶血発作を呈し、ときに腎尿細管にヘモグロビンが沈着して急性腎不全を生じ、生命がおびやかされることがある。したがって、本症を発症前にあらかじめ診断しておくことができれば、患者に溶血発作惹起薬剤のリスト(表 1)を渡して、必要止むを得ない限り、できるだけ服用を避けるように指導することにより、少くも重篤な急性腎不全のような病態は回避できる。

世界各国で本症の頻度調査がなされ、わが国の近隣の地域についても報告があり、それを表 2 に示した。われわれの従来行ったわが国の頻度調査では 0.1% 程度と低頻度であったが 2)、これは Beutler 法で一部の地域で行われたにすぎない。また電気泳動法と Beutler 法を用いての異常症例は 0.05% であった 3)。

今回われわれは濾紙に吸着した血液を用いて、新生児のマスククリーニングにも行いうることが可能なホルマザンリング法 4) を G6PD 欠乏症のスクリーニング法として開発し、これを用いて、わが国の地域別の頻度調査を開始したので、その中間成績について報告する。