

サラセミアの発生頻度に関する調査

研究協力者 今 村 孝
(九州大学医学部第一内科)

緒 言

サラセミアは、ヘモグロビン合成能の低下にもとづく低色素性小球性貧血、赤血球寿命の短縮、および無効造血などを特徴とする遺伝性貧血症候群である。その本態は、ヘモグロビンを構成する α 鎖、 β 鎖といった特定のグロビン遺伝子の欠失、あるいは塩基配列の変異にもとづくグロビン合成の抑制および α 鎖と非 α (β, δ, γ) 鎖との合成量の不均衡が原因であると考えられる。かつて、サラセミアはわが国では皆無であろうといわれたことがあったが予想外に多く、また中等度ないし重症の貧血を呈する症例も相次いで発見されており、臨床的にその診断は重要である。

われわれは西日本地域におけるサラセミア症候群の発生頻度を調査したので、ここに報告する。とくに、中間型サラセミアの血液所見と治療経験について述べ、日本のサラセミアの実験と臨床的な問題点について検討する。

方法ならびに結果

1960年以降、九大病院ならびに関連病院を訪れた患者、約 120,000 名をスクリーニングの対象として選び、その血液標本について澱粉ゲル電気泳動法によりヘモグロビンの構造変異型とサラセミアの検索を行った。サラセミアが疑われた患者については、さらに詳しい検査を行い、Weatherall らの診断基準にもとづいて診断した。その結果、 α サラセミア 1 家系、 β サラセミア 23 家系、 $\delta\beta$ サラセミア 1 家系、 δ サラセミア 1 家系を見出した。これとは別に、新生児臍帯血 3,100 例のスクリーニングにより、 α サラセミア保因者と思われる 3 例を検出した。

従来の検査方法では見逃しも多いと思われたので、 β サラセミアの発生頻度を正確に求める目的で 1983 年秋に新たな調査を開始した。スクリーニングの対象として九大病院を受診した患者 5,809 名を選び、その全例についてセルロース・アセテート膜電気泳動法で溶血液中のヘモグロビン構造変異型を検索した。また、平均赤血球ヘモグロビン量 (M.C.H. < 25 pg) を示す 401 例 (7.8%) の血液標本を選び、高速液体クロマトグラフィーを用いて Hb A₂ を測定した。その結果、6 家系の軽症型 β サラセミア (Hb A₂ > 4%)、1 家系の Hb E 保因者 (サラセミア様症状を示す) および 2 家系のヘモグロビン構造変異型 (アミノ酸配列未決定) が検出された。この他に、他施設から紹介された症例、および患者の家族調査から発見されたものを加えると、合計 21 名の保因者が検出されている。以上の結果から、ヘテロ接合型 β サラセミア

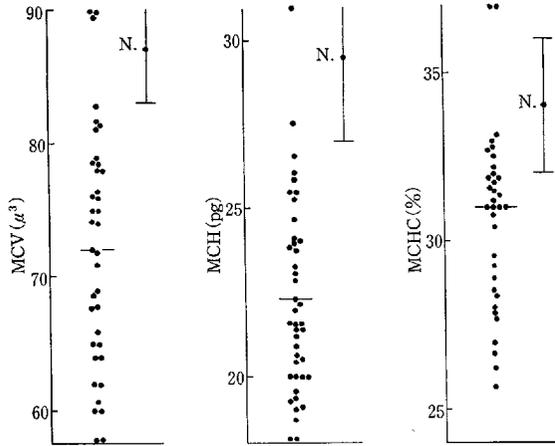


図1 β サラセミア保因者の血液所見

アの頻度（有病率）の概値は1/1,000（病院を訪れる患者集団）と考えられる。

β サラセミア保因者の全員に、種々の程度の低色素性貧血が認められたが、そのうち7名にはヘモグロビン濃度で9.5 g/dl以下の中等度ないし重症の貧血がみられた。

これらは臨床的に典型的な軽症型サラセミア（minor）と区別して、中間型サラセミア（intermedia）と呼ばれている。高 Hb A₂ 型 β サラセミア（ヘテロ接合型）保因者の末梢血標本には低色素性、大小不同、標的赤血球などの形態学上の特徴がみられるが、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球数などは症例毎に異り、なかでも赤血球数は正常以上の例もみられた。平均赤血球ヘモグロビン量（M.C.H.=22.2±2.45 pg），および平均赤血球容積（M.C.V.=71.8±9.6 fl）はほとんど全例で低下していた（図1）。Hb A₂ は全ヘモグロビンの5.01±1.2%を占め、正常値2.7±0.35%に比べて高い。網状赤血球を用いて *in vitro* でのグロビン合成実験をおこなうと、 β 鎖の合成が抑制され、 β/α 鎖合成比は正常の0.83-1.08に対し、0.42-0.72に低下しており、グロビン合成に関して遺伝子の量効果のみとめられる。胎児ヘモグロビン（Hb F）濃度は正常範囲（<2%）を示すものと、全ヘモグロビンの3~7%に増加しているものとの2群に分けられる。細胞あたりの平均 Hb A₂ 量は1.31 pgであり、正常値0.81 pg に比べ30%程度上昇しており δ 鎖の合成が絶対的に亢進しているが、その詳細は明らかでない。

血清鉄減少を伴う例では、サラセミアと鉄欠乏性貧血との鑑別、および両者の合併が問題となり、実際に不確実な診断のもとに長期間にわたり鉄剤による治療を受けている例が多くみられた。また、血清鉄値とヘモグロビン濃度との間には逆の相関がみられた²⁾。軽症 β サラセミア患者においても、鉄代謝は明らかな無効造血を示し、腸管からの鉄吸収が亢進しているという報告³⁾ などの点を考慮するとき、無用の鉄治療の弊害が憂慮される。

われわれの経験例中明らかな脾腫を伴い、顕著な溶血性貧血および鉄過剰症を呈した中間型

表1 中間型 β -サラセミア患者の血液所見

家族	年齢	性別	Hb (g/dl)	M.C.H. (pg)	M.C.V. (cu)	血清鉄 (μ g/dl)	Hb A ₂ (%)	HbF (%)	β/α 合成比
1	31	M	6.7	19.9	85	247	6	4.7	0.55
	65	F	7.7	23.7	76.2	169	5.5	5.3	
2	52	F	7	19.6	72	290	5.3	2.5	0.45
3	6	F	5.4	21.6	76	175	4.5	5.5	
4	59	M	6.4	21.6	81.1	168	4.7	5.0	

β サラセミア (intermedia) 5例の血液所見を表1に示す。これらは、サラセミア (minor) の家系に混在し、とくに強く β 鎖の合成が抑制されているという所見もみられない。おそらく、特定の環境要因との相乗効果によって重症化したものであろう。トリガーとなる要因として、1例に慢性扁桃炎が、他の4例に胆石症とそれに伴う胆道系の炎症が推定された。その2例には胆石とともに肝内胆道結石が証明され、胆道閉塞により緊急手術が行われた。サラセミア重症化の要因として胆石症および感染がマークされる。

中間型 β サラセミアの1例²⁾は、入院時高度の貧血と臍高に達する巨大な脾腫がみられ、ヘモグロビン3.2 g/dlで血清鉄は高く、LDH は2,000単位を越えるという、きわめて重症の溶血性貧血を呈した。本例では、典型的なヘテロ接合型 β サラセミアの特徴としての低色素性小球性貧血ではなく、むしろ正色素性貧血を呈していたところが、診断学上注目される。末梢血塗抹標本には、著明な大小不同、奇形赤血球、および好塩基斑点などがみられた。骨髓標本には異常核分裂赤芽球を伴う著明な赤芽球系過形成像とともに、核網が繊細で形態学的にいわずの巨赤芽球様変化を呈している細胞がみられた。また、鉄代謝測定によって明らかな無効造血が証明された。網赤血球におけるグロビン合成実験では、 β/α 鎖の合成比は0.72であり、また同様に、患者の赤芽球系細胞には相対的に過剰となった遊離の α 鎖が証明され、これらは超生体染色で変性封入体として検出された。本例は、1ヵ月にわたる安静で貧血は改善されなかったが葉酸欠乏が証明されたので、葉酸 (15 mg) を投与し、鉄キレート剤を併用した。その結果、鉄の排泄と不飽和鉄結合能が増大し、ヘモグロビン10 g/dl近くまで上昇した。また、M.C.H. 値は治療前の32.2 pg から26.0 pg のあたりまで低下した。これまで重症サラセミアに対する治療には、輸血以外に殆どみるべき方法はとられておらず、葉酸と鉄キレート剤の投与および感染防止の手段は試みられるべき方法と考えられる。

中間型 β サラセミア患者5名をえらんで、長期間葉酸補充療法を試みたところ、貧血の改善がみられた。これらの患者は、以後1年から4年にわたって引き続き同様の治療を続けているが、ヘモグロビン濃度9~11 g/dlを維持している。

日本の軽症型 α サラセミアの頻度は β サラセミアのそれにほぼ近いと思われる。成人集団での α サラセミア保因者の検出は困難であり、簡便な検査方法の開発が望まれる。

われわれの経験した α サラセミア症例 (19歳、女性)⁴⁾は低色素性小球性貧血、血清鉄低下、骨髓の正赤芽球性過形成像を呈し、鉄代謝は有効造血を示すなどの点から鉄欠乏性貧血と

診断され治療を受けたが、貧血が改善しなかった。そこで、ヘモグロビンの分析をおこなったところ、Hb Bart's (=γ₄, 3%) とともに Hb A₂ の減少、および高 Hb F (18%) 血症が証明された。なお、Hb H (=β₄) は陰性であった。本例は、やがて急性胸膜炎を起こし入院したが、それが悪性胸腺腫の転移によるものであることが判明し、結局、不幸な転帰をとった。鉄不応性貧血、骨髄の赤芽球過形成像、および α 鎖と非 α 鎖の合成上の不均衡などの所見から、α サラセミア (軽症型ないし中間型) と診断した。病理学的に、長管状骨を含めて全身の骨髄に赤色骨髄が証明されたことは、先天性溶血性貧血を支持するものと思われる。本例は高胎児ヘモグロビン血症を呈し、Hb H は陰性であるなどの点から α サラセミアとしては特異な例と考えられた。おそらく、後天的に悪性胸腺腫が併発しそれとの相乗効果により、本来、軽症であるべき α サラセミアが増悪したものと推測した。

考 察

日本のサラセミアは最初に天木⁵⁾ (1961年) により報告され、その後、太田⁶⁾⁷⁾ (1963年) が奄美と福岡で発見した症例について詳しく記載した。現在までに報告された日本のサラセミアを表2に示す²⁾。日本のサラセミアの発生状況をみると地理的に頻度の差がみられるが、これは単に見かけ上のものであると思われる。また、軽症型 β サラセミアに関するものが全体の3/4以上を占め、中間型ないし重症型 β サラセミアの頻度は低い。α サラセミア (軽症型) の報告が少ないことの理由は、β サラセミアに比較して無効造血の程度が軽く、新生児期以降で貧血が発現しにくいという点にあると思われる。臨床的に問題となる中間型 α サラセミア (Hb H 病) は東京、広島、山口、鹿児島などで発見されている。日本のサラセミア (保因者) の血液所見と外国の例との間に本質的な差はみられない。

β サラセミア診断の最初の手がかりは、M.C.V. および M.C.H. 値の低下から得られる (図1)。例外的に、M.C.H. 値が低下していない例がみられるが、これらは中間型ないし重症型で強度の貧血を呈し、ホモ接合型あるいはヘテロ接合型 β サラセミアに二次性葉酸欠乏など

表2 日本のサラセミア症例*

サラセミア	家族数	患者数
β サラセミア (軽症)	54	202
β サラセミア (中間型)	7	9
β サラセミア (重症)	3	3
δβ サラセミア (軽症)	3	3
δβ サラセミア (中間型)	1	1
δ サラセミア (ホモ接合型)	4	10
δ サラセミア (ヘテロ接合型)	—	18
α サラセミア (軽症)	4	8
α サラセミア (中間型)	5	5

* 未発表データを含む。

の、なんらかの修飾要因が加わったものと解される。したがって、これらの症例では基礎疾患であるサラセミアが見逃されやすく、その診断には細心の注意が必要と思われる。

結 語

1) 日本の β サラセミア (保因者) は予想外に多く、その頻度 (有病率) の概値は 1/1,000 (病院患者) である。新生児臍帯血のスクリーニング結果から推測すると、日本の軽症型 α サラセミアの頻度は β サラセミアのそれにほぼ近いと思われる。

2) α サラセミア (保因者) の症状は軽度であり、小数の Hb H 病 (中間型 α サラセミア) 以外に臨床的に問題となる重症例はみられない。

3) β サラセミアは、たとえそれが軽症型であっても明らかな慢性貧血および無効造血を呈し、さらに胆石症、感染症、鉄過剰症、葉酸欠乏などの合併により中等度ないし重症貧血を起こすことが予測される。したがって、その診断および増悪要因の防止が重要である。

4) 貧血の改善に葉酸の補充療法が有効であり、試みられるべき対症的治療法と考える。

文 献

- 1) Weatherall, D.J. : The thalassemias. in : Hematology, 3rd ed., Williams, W.J., Beutler, E., Erselev, A., Lichtman, M.A. (eds). pp. 493~521, McGraw-Hill Book Comp., New York, 1983.
- 2) Imamura, T., Yokota, E., Naito, Y. et al. : Thalassemia in Japan. Acta Haematol. J.P.N. **49** : 2029~2037, 1985.
- 3) Modell, B. : Management of thalassemia major. Br. Med. Bull. **32** : 270~276, 1976.
- 4) Imamura, T., Ohta, Y., Hanada, M. : The occurrence of hemoglobins Bart's and F associated with carbonic anhydrase deficiency in a patient with malignant thymoma. Blood **32** : 71~82, 1958.
- 5) 天木一太 : 地中海貧血と思われる症例ならびに文献的考察. 最新医学 **16** : 3199~3209, 1961.
- 6) Ohta, Y. : An investigation of abnormal hemoglobin in southern Japan. 1. A case of thalassemia minor discovered on Amami island. Jap. J. Hum. Genet. **8** : 227~238, 1963.
- 7) Ohta, Y. : An investigation of abnormal hemoglobin in in southern Japan. 2. A case thalassemia minor discovered in Fukuoka. Jap. J. Hum. Genet. **9** : 10~17, 1964.



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



緒言

サラセミアは、ヘモグロビン合成能の低下にもとづく低色素性小球性貧血、赤血球寿命の短縮、および無効造血などを特徴とする遺伝性貧血症候群である。その本態は、ヘモグロビンを構成する α 鎖、 β 鎖といった特定のグロビン遺伝子の欠失、あるいは塩基配列の変異にもとづくグロビン合成の抑制および α 鎖と非 (δ , ϵ) 鎖との合成量の不均衡が原因であると考えられる。かつて、サラセミアはわが国では皆無であろうといわれたことがあったが予想外に多く、また中等度ないし重症の貧血を呈する症例も相次いで発見されており、臨床的にその診断は重要である。

われわれは西日本地域におけるサラセミア症候群の発生頻度を調査したので、ここに報告する。とくに、中間型サラセミアの血液所見と治療経験について述べ、日本のサラセミアの実験と臨床的な問題点について検討する。