

症例報告

当院で検出された異常ヘモグロビン4症例 ～糸魚川地域でみられた症例群～

糸魚川総合病院、検査科；臨床検査技師¹⁾

堀田 朝美¹⁾、恩田 美緒¹⁾、藤田 陽介¹⁾、反町 彰志¹⁾

背景：異常ヘモグロビンとは遺伝性ヘモグロビン異常症にみられるグロビン鎖の構造異常を有するヘモグロビンであり、変異の違いにより800種類以上が知られている。当院では2009年5月より高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography；以下HPLC法と略）を用いてHbA1cの測定を行っているが現在までに39名に異常ヘモグロビンが検出されており、異常ヘモグロビンが検出された方の中から同意が得られた13名の異常ヘモグロビン型の遺伝子解析を行った。また39名の中に4組の血縁関係が含まれており異常ヘモグロビンは遺伝することが考えられた。

症例内容：症例1. 当院でもっとも多く検出されている異常ヘモグロビンのパターンであり、現在までに36名に検出されている。HPLC法ではHbA1cとHbA0の間にもう1つピークが分離され7分画となった。このうち12名の遺伝子解析を行い、その結果β鎖43位においてGAGからCAGへ点変異がみられ、アミノ酸はGluからGlnへと置換されており、Hb Hoshidaと同定された。また1家族3世代4人の遺伝子解析を行い4人ともHb Hoshidaと同定され異常ヘモグロビンは遺伝するという事が証明された。

症例2. HPLC法では症例1と同じパターンが見られたが精密分析では異なるパターンがみられた。遺伝子解析ではβ鎖26位においてGAGからAAGへ点変異がみられ、アミノ酸はGluからLysへと置換されており、Hb Eと同定された。

症例3・4. HPLC法ではLA1c+に大きなピークがみられ、7分画の異常パターンがみられた。精密分析でもそれぞれ異常パターンがみられた。

結論：異常ヘモグロビン症はHbA1cの値に影響をあたえる。また遺伝する為、住民移動の少ない地域では症例が集積していることが今回の経験よりわかった。これらのことを理解し地域特異性の情報を臨床側に提供していく事がチーム医療には重要となる。

キーワード：異常ヘモグロビン、地域集積性、糸魚川地区、高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）、Hb Hoshida、Hb E

背 景

異常ヘモグロビンとはヘモグロビンを構成するアミノ酸の配列が通常とは異なるグロビン鎖の構造異常を有するヘモグロビンの総称で日本人では2000人から3000人に1人の割合で存在すると言われている。多くは1つのアミノ酸だけが置換されており、現在までにアミノ酸の変異部分や種類の異なる異常ヘモグロビンは約800種類以上が検出されている。異常ヘモグロビンの代表的なものには鎌状赤血球症や溶血性貧血などがあるが異常ヘモグロビンのほとんどは生化学的には優性で臨床的には劣性である常染色体相互優性的に遺伝すると言われている。異常ヘモグロビンの構造異常は遺伝子解析を行うことによってどの部分で変異がみられるかなどの構造異常ができる。

当院では2009年5月よりHPLC法（東ソー製HLC-G7型、（以下G7と略）にてHbA1cの測定を行っているが、2011年10月までに39名もの患者に異常ヘモグロビンのパターンが検出されている。G7では塩濃度の異なる3種の緩衝液を用いる事によって溶出時間の早い順にHbA1a・HbA1b・HbF・LA1c+・HbA1c・HbA0の6分画に分離される（図1）。異常ヘモグロビンは日本人口に換算すると6万から7万人に1人ぐらゐの割合で検出されているが、当院がある糸魚川市の人口に換算すると当院では約1230人に1人の割合で検出されており、異常ヘモグロビン症例がとても多い事がわかる。

今回、当院で異常ヘモグロビンを検出された患者の中から同意がとれた13名の遺伝子解析を行い異常ヘモグロビンの型同定を行ったので報告する。また異常ヘモグロビンが検出された39名のなかに4組の家族が含まれており異常ヘモグロビンは遺伝するという事も考えられ1家族4人の同意がとれ遺伝子解析まで行ったので報告する。なお遺伝子解析は川崎医療福祉大学臨床栄養学科原野恵子先生に依頼し、同意については当院倫理委員会にて承認されている。

症 例 内 容

症例 1

当院でもっとも多く検出されている異常ヘモグロビンのパターンであり現在36名に検出されている。HPLC法ではHbA1cとHbA0の間にもう1つピークが分離され7分画となり、東ソー社で測定された精

密分析では18分付近で異常ヘモグロビン由来の未知ピークが検出され32分付近で異常ヘモグロビンのピークが検出されている(図2)。

36名のうち12名の遺伝子解析を行い、その結果βグロビン鎖のコドン43位においてGAG(Glu)→CAG(Gln)へ変異を認めHb Hoshidaと同定された。

異常ヘモグロビンが検出された中に4組の家族が含まれており、その中の98歳女性患者と検診受診者の女性が親族であることがわかり、その1家族4人から同意がとれ遺伝子解析を行った。その結果4人ともHPLC法および精密分析で同じパターンがみられ遺伝子解析でも同じHb Hoshidaと同定された。このことより異常ヘモグロビンは遺伝するといふ事が証明された。

症例2

HPLC法で症例1と同じ7分画の異常パターンがみられた。精密分析では18.61分に異常ヘモグロビン由来の未知ピークが、33.31分に異常ヘモグロビンのピークが検出された(図3)。Hb Hoshidaと同定された検体の精密分析と比較するとパターンが異なり、またフィリピン出身の患者であることからこの患者からも遺伝子解析の同意を得て遺伝子解析を行った。その結果βグロビン鎖のコドン26位においてGAG(Glu)→AAG(Lys)へ変異を認めHb Eと同定された。Hb Eは東南アジア地域で多くみられる異常ヘモグロビンのパターンであり今回の患者はフィリピン出身であるため当院でもHb Eが検出された。Hb Eは機能異常は見られないが、Hb合成異常に伴うβサラセミア症状を起こすと言われており、この患者も実際に赤血球数の増加・MCV・MCHの減少(RBC:562×10⁴/μl・Hb:14.6g/dl・MCV:75.4fl・MCH:26.0pg)がみられこれはサラセミア様異常ヘモグロビンによるものと思われる。

症例3

HPLC法でLA1c+に大きなピークがあり、HbA1cとHbA0の間にもピークがみられ、今まで当院で検出された異常ヘモグロビンとは異なるパターンがみられた。また精密分析でも11.49分に異常ヘモグロビン由来の未知ピークが、27.37分に異常ヘモグロビンパターンが見られた(図4)。この患者からは遺伝子解析の同意が得る事が出来ず型の同定は出来ていない。

症例4

HPLC法では症例3と似た異常パターンが検出されたが、精密分析においては12.54分と15.22分に異常ヘモグロビン由来の未知ピークが27.59分に異常ヘモグロビンのピークが検出された(図5)。この患者からはまだ遺伝子解析の同意がとれていないが今後遺伝子解析まで行いたいと思う。

考 察

当院で検出された異常ヘモグロビンの39症例すべてで、HPLC法では異常パターンを示すためアフィニティーモード(グルコースの持つシズジオール基とホウ酸基の親和力を利用した方法でヘモグロビンの総糖化度を測定する参考値)と比べG7での測定値は1.63%低値となった(表1)。このことから異常ヘモグロビンでは正確な値が得られず血糖値との乖離もみられ糖

尿病の診断やコントロールが正確に行われていないこともあるため、HPLC法のパターンを確認して異常なパターンが出ていないか確認する事が重要となってくる。

HPLC法でのHbA1cの測定は他の測定方法よりも異常ヘモグロビンが検出されやすいという利点があるが、日本では異常ヘモグロビンが少ないという事もあり国内メーカーの機器では異常パターンを示さないということもある。今回当院では測定機器の変更後以降、異常ヘモグロビン症例を多数経験できた。今回の経験により、異常ヘモグロビンはHbA1cの値に影響をあたえる。遺伝していくため地域性がみられるという事がわかった。これらのことを理解し適切な情報を臨床側に提供していく事がより正確な糖尿病の診断・コントロールにつながっていくと思われる。

今回異常ヘモグロビンの遺伝子解析にあたりご指導いただきました、川崎医療福祉大学原野恵子先生には深謝申し上げます。

文 献

原野照雄. 日本人の異常ヘモグロビン症. 東京: 自然科学社; 2000.

英 文 抄 録

Case report

Four cases iwth abnormal hemoglobin found on the routine clinical examination of hemoglobin A1c (HbA1c) in Itoigawa district

Itoigawa General Hospital, Clinical laboratory, medical technologist

Tomomi Hotta, Mio Onda, Yousuke Fujita, Masashi sori-machi

Background: Thirty-nine cases of abnormal hemoglobin have been found in our hospital during the routine clinical examination of HbA1c with high performance liquid chromatography (HPLC). Genetic analysis was done among 13 cases agreed with our informed consent and disclosed in this paper.

Case report: Case1 had an abnormal hemoglobin which was the most common in our cases and detected in 36 ones. There were 7 fractions and a peak was found between HbA1c and HbA0 by HPLC method. Genetic analysis was performed among 12 cases of them. The point mutation in β43, from GAG(Glu) to CAG(Gln), was found and disclosed as a type of Hb Hoshida. Also, one family had 3 generations and 4 cases of Hb Hoshida. Case 2 showed a point mutation from GAG(glu) to AAG(Lys) in β26 by HPLC method, and identified as Hb E. Case 3 and 4 had 7 fractions and a large peak in LA1c+ by HPLC method.

Conclusion: Hemoglobinopathy affects the value of HbA1c. An accumulation of these affected cases was easily happened in our local district because of a little migration of inhabitants. It becomes important for members of team medicine that we understand these characteristics and offer the local specific information to our clinical side.

Key words : abnormal hemoglobin, local clustering of patients, Itoigawa district, high performance liquid chromatography, Hb Hoshida, Hb E

NAME	%	TIME	AREA
FP	0.0	0.00	0.00
A1A	0.4	0.28	3.59
A1B	0.8	0.39	6.89
F	0.3	0.52	3.05
LA1C+	2.1	0.61	19.13
SA1C	5.0	0.72	39.78
A0	92.0	0.94	829.98
TOTAL AREA			902.42

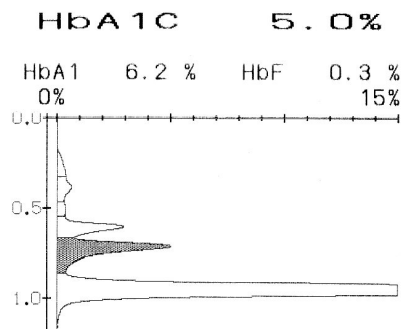
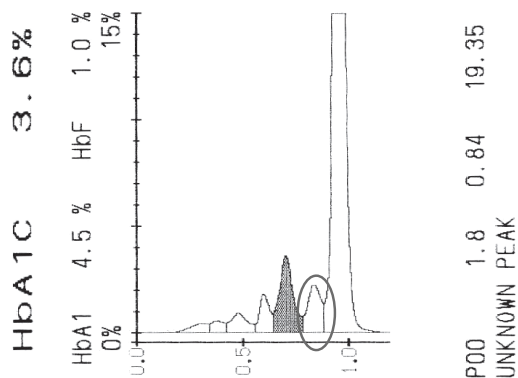


図1. HbA1c 正常パターン

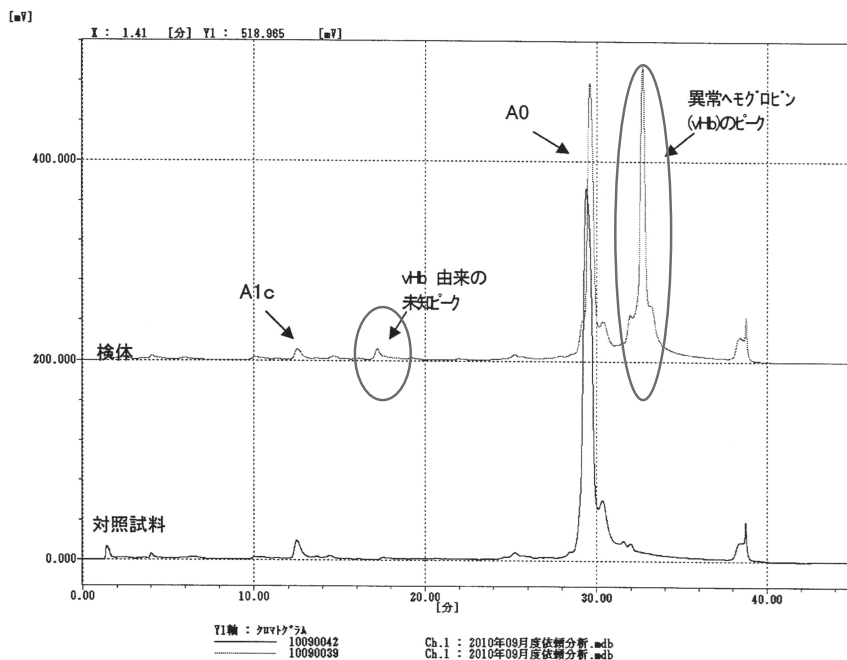


図2. 症例1 Hb Hoshida

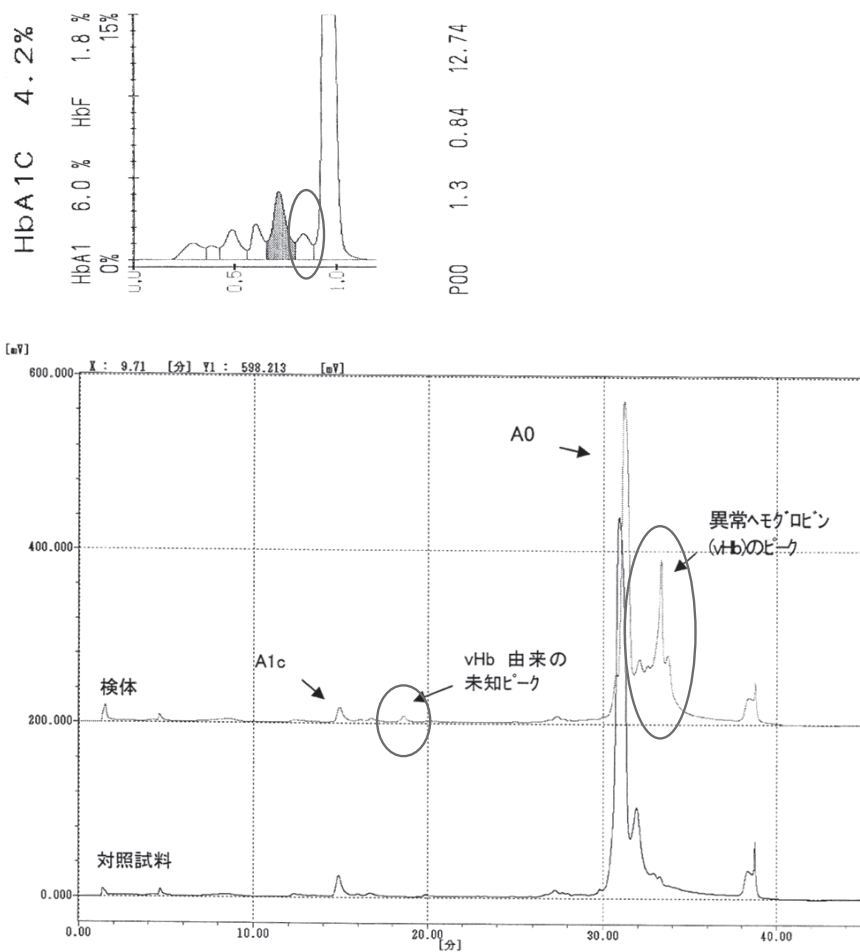


図3. 症例2 Hb E

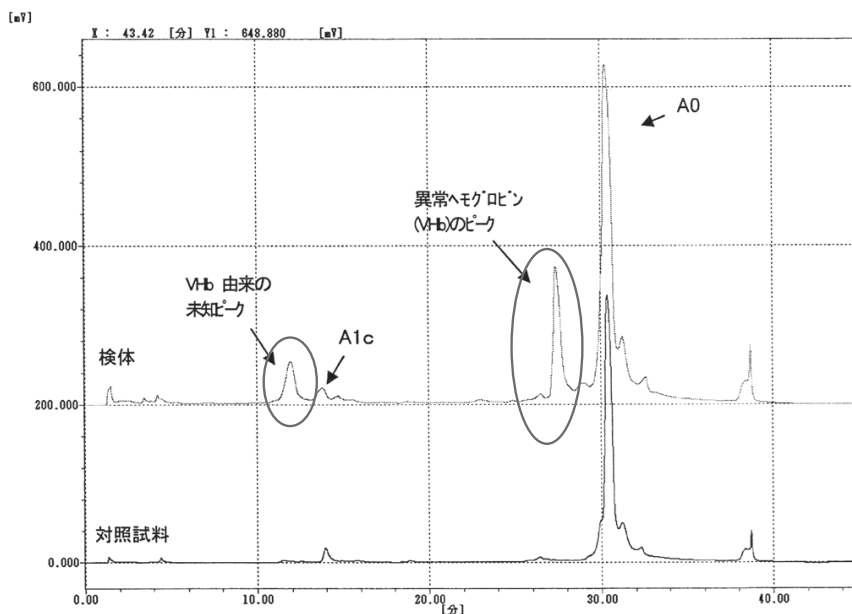
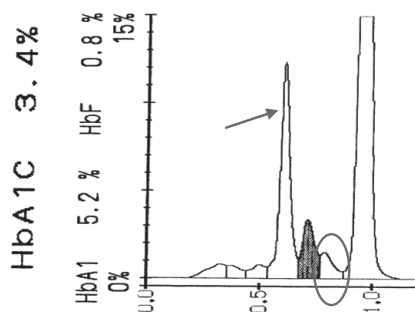


図4. 症例3

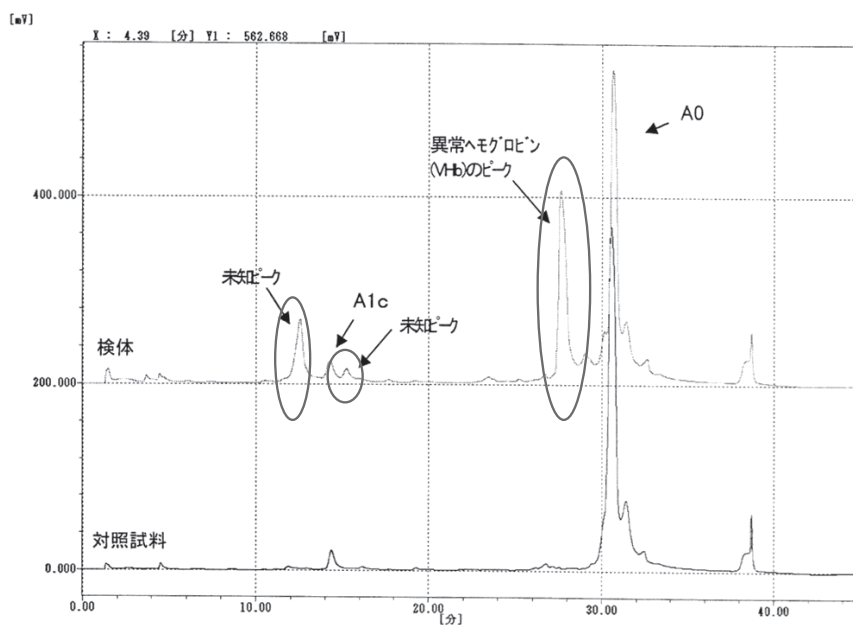
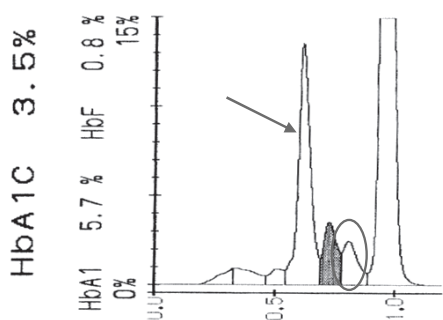


図 5. 症例 4

表1. 異常ヘモグロビンのG7およびアフィニティモードのHbA1c値・血糖値・精密分析

HbA1c		GA08	精密分析	
HPLC	アフィニティ	血糖値	VHb	VHb 由来
3.7	5.3	85	32.80	18.28
3.5	5.0	137	33.22	18.80
3.5	5.3	108	33.12	18.80
4.7	6.6	128	32.90	18.28
6.1	9.4	274	32.93	18.38
4.2	6.0	/	33.01	18.67
3.9	5.7	94	32.95	18.71
3.8	5.7	99	33.02	18.80
3.6	5.2	78	32.94	18.71
3.6	5.3	91	32.75	18.20
3.4	5.0	114	32.73	18.19
3.6	5.4	93	32.68	18.11
3.7	5.7	103	31.26	15.88
3.7	5.3	93	30.63	15.34
4.1	5.6	109	30.47	15.21
3.8	5.4	113	30.44	15.27
3.9	5.4	93	30.49	15.24
3.8	5.5	89	30.51	15.21
3.7	5.5	102	30.48	15.21

HbA1c		GA08	精密分析	
HPLC	アフィニティ	血糖値	VHb	VHb 由来
3.9	5.4	93	34.26	19.77
4.1	5.3	98	33.31	18.61
4.3	3.8	161	32.66	17.19
3.6	5.2	/	34.09	19.66
3.9	5.3	99	33.84	19.52
4.0	5.6	107	33.77	19.37
3.1	4.6	83	33.74	19.31
3.5	5.0	182	32.78	17.93
3.9	5.6	120	32.89	18.06
6.1	9.3	207	33.33	18.39
4.7	6.3	213	33.30	18.37
3.5	5.1	107	27.37	11.94
3.6	7.0	169	27.59	12.54/15.22
4.3	6.1	134	33.56	18.85
3.9	5.6	97	33.30	18.62
4.2	4.7	76	32.34	17.50
4.0	5.6	90	33.36	18.74
4.3	6.4	122	32.23	17.04

(2011/11/30受付)