

症例報告

Hereditary spherocytic elliptocytosisの一家系

櫻木志津, 三谷紀之, 田中芳紀, 松井久末子, 松田万幸,
篠原健次, 大久保正士¹⁾

山口県立中央病院血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

周東総合病院内科¹⁾ 柳井市古開作1000-1 (〒742-0032)

Key words : 溶血性貧血, 遺伝性楕円赤血球症

和文抄録

本邦では稀な常染色体優性遺伝の遺伝性球楕円赤血球症, hereditary spherocytic elliptocytosisの一家系を報告する。発端者の娘には溶血性貧血を, 父には溶血を認めたが, 貧血はなかった。当初は遺伝性球状赤血球症hereditary spherocytosis (HS) と考えられていたが, 発端者の赤血球の大部分は楕円赤血球ovalocyteでありmicrospherocyteも少数認められた。赤血球膜蛋白の分析では発端者ではspectrin, 父ではprotein 4.1の量の減少を認めた。今回の結果のみでは本症の病態および親子の病型の違いについては十分には説明できず将来的には遺伝子異常などの分析が必要である。

はじめに

赤血球膜蛋白異常により発症する遺伝性溶血性貧血には遺伝性球状赤血球症, hereditary spherocytosis (HS) が最も多く次いで遺伝性楕円赤血球症, hereditary elliptocytosis (HE), 遺伝性有口赤血球症, hereditary stomatocytosis (HSt), その他がある¹⁻⁴⁾。

遺伝性球状楕円赤血球症, hereditary spherocytic elliptocytosis (spherocytic HE) は楕円赤血球と球状赤血球を合わせ持つHEの一亜型で

あり, 欧米ではHEの中の15-25%にみられるが¹⁾ 本邦では稀でその発症の頻度は不明である^{3, 4)}。我々は当初はHSと考えられた症例が遺伝性球状楕円赤血球症と判明した一家系を経験したので報告する。

症 例

症例: 25歳, 女性。

主訴: 貧血, 黄疸, 右季肋部痛。

家族歴: 父親に黄疸を認めた。

現病歴: 平成14年11月ごろより勤務先のサイパンにて右季肋部痛を自覚し胆石症の診断を受け内科的治療を受けた。平成15年帰国後同部の痛みが再発したので某病院で同様の治療を受け, その際に貧血を指摘された。その後帰郷して周東総合病院を受診しHSの診断を受け摘脾を勧められたが, 患者, 家族がセカンドオピニオンを求め4月に当科に紹介された。

入院時現症: 体温37.3C。皮膚, 眼球結膜の黄染を認め, 眼瞼結膜には貧血を認めた。右季肋部に圧痛を認め, 脾臓は触知しなかった。

入院時検査所見(表1): 患者には非代償性の貧血, 網状赤血球増加, 高ビリルビン血症, LDH増加, ハプトグロビン低下を認めた。末梢血塗抹標本(図1)では球状赤血球spherocyteも認められたが, 多くは軽度～中程度に楕円化した楕円赤血球ovalocyteであった。赤血球脆弱試験では新鮮血, 24時間incubation後ともに脆弱性の亢進を認めた。Parbovirus B19抗体は陰性であった。家系調査(表1)では父親に同

平成16年8月10日受理

	Hb(g/dl)	Ret(%)	T Bil(mg/dl)	LDH(IU/L)	Hp(mg/dl)
発端者	5.3	12.6	3.1	336.0	9.0
父	14.0	8.3	3.2	267.0	8.0
母	13.4	N.D.	0.5	247.0	74.0
兄	15.5	N.D.	1.2	158.0	108.0
妹	13.9	N.D.	0.8	186.0	50.0

表1 血液所見

Hb : hemoglobin, Ret : reticulocyte,
T Bil : total bilirubin,
LDH : lactic dehydrogenase,
HP : haptoglobin,
N.D. : not determined.

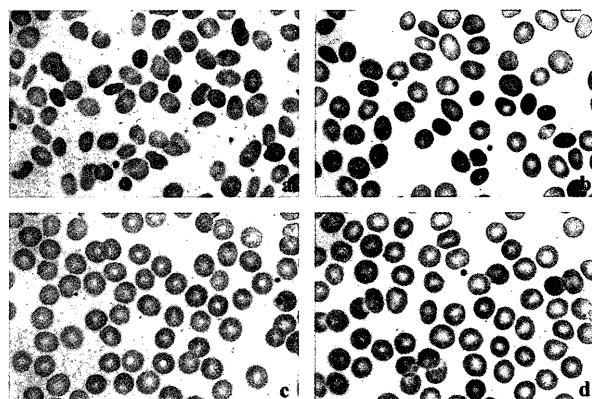


図1 末梢血塗抹標本における赤血球形態

a. 発端者, b. 父, c. 母, d. 妹

様の赤血球形態異常および溶血を認めましたが代償されており、貧血は認めなかった。母、兄、妹には貧血、溶血は認めなかった。走査電顕(図2)では発端者の大部分の血球は軽度～中程度に楕円化した ovalocyte であり、これらの血球はいずれも有口化 stomatocytic change を伴っていた。また microspherocyte や microcyte も少数認められた。父親の赤血球形態も基本的には患者と同様であった。母親では多くの血球が軽度に有口化しており stomato-spherocyte も少数認められた。妹では約半数の血球は軽度に有口化していた。sodium dodesylsulfate polyacrylamide gel (SDS-PAGE) 電気泳動法による赤血球膜蛋白の分析(図3)では、写真では明らかではないがデンシトメトリーによる分析では本人に spectrin の軽度減少(15-20%)、父親に protein 4.1 の減少(13%)が認められた。母親、妹には異常は認められなかった。

入院後経過：貧血はその後 Hb 8.0g/dl まで自然に改善したが胆石症による疼痛を繰り返すため、本人、家族に説明し同意を得て、6月に脾臓、胆嚢の摘出

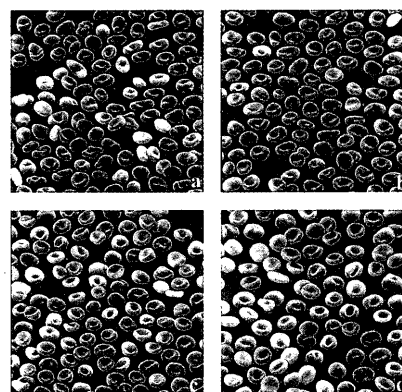


図2 走査電顕による赤血球形態

a. 発端者, b. 父, c. 母, d. 妹

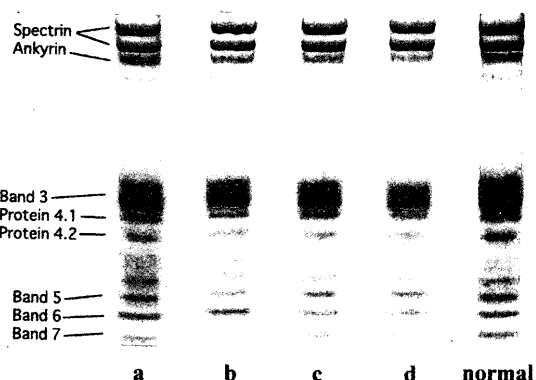


図3 SDS-PAGEによる膜蛋白質の分析

a. 発端者, b. 父, c. 母, d. 妹

術を行った。脾臓の重量は1480gであり、副脾は認めなかった。術後は、溶血は消失し貧血は改善した。

考 案

八幡らの1994年までの本邦例の調査ではHSは156家系308症例、HEは47家系98症例であった^{3, 4)}。

楕円赤血球 elliptocyte はその楕円の程度が軽度のものは卵円型赤血球 ovalocyte 強度のものは rod 型と呼ばれる。

遺伝性楕円赤血球症候群 hereditary elliptocytic syndrome は common HE, spherocytic HE, Southeast Asian ovalocytosis などに分けられる¹⁾。本症例では ovalocyte を多く認め、microspherocyte も少数認めた。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、発端者の溶血性貧血の程度は強く spherocytic HE と診断した。Spherocytic HE は欧米では HE の 15-25% 程度に存在するが¹⁾、本邦では発症例の報告は少なくその発症の頻度は不明である。臨床的には common HE は無症候例が約 60~80% あり溶血をお

こす頻度は低く1~2割でその程度も軽度であるが、spherocytic HEでは軽~中程度の溶血性貧血を呈する¹⁾。血液像ではcommon HEにおけるより、楕円赤血球は卵円赤血球が多く認められ、小さい球状赤血球microspherocyteが一般的に認められる¹⁾。楕円赤血球と球状赤血球との割合は症例により、また同一家系でも異なる¹⁾。

赤血球膜蛋白質はSDS-PAGEによって分離・同定することができ、それらは(1)膜脂質二重層内に埋め込まれている構造蛋白質(band 3, glycophorinなど)、(2)膜の裏打ち構造を形成している構造蛋白質群(α , β -spectrin, protein 4.1, actinなど)、(3)上記の両者を結合しているanchor蛋白質(ankyrin, protein 4.2など)に大別される¹⁻⁴⁾。

赤血球膜蛋白質異常による溶血性貧血の発症機序に関しては蛋白質、近年では遺伝子の解析が行なわれている¹⁻⁴⁾。HEの欧米例では α -spectrin異常症が2/3を占め、残りの1/3はprotein 4.1異常症である¹⁻⁴⁾。これに対して、わが国では大部分はprotein 4.1異常症であり、 α -spectrin異常は僅か1家系であった^{3, 4)}。一方 β -spectrin異常症は欧米では極めて少なく僅かに6家系であり、わが国では3家系も発見されており相対的に多い^{3, 4)}。

Spherocytic HEの分子異常は明らかではない。Spherocytic HEの表現型を示す唯一の報告例である β -spectrin異常症(ブラハ)ではエクソンXの1塩基手前のイントロンWにおいてG→Cの突然変異がみられる。そのためスプライシング異常を生じ、エクソンXのコード領域を越えてエクソンYでスプライシングが生じ、そこでserine (TCT) およびTGAのストップコドンが形成され、それ以後の欠失を生じ、短縮, truncated β -spectrinが形成される⁵⁾。この部位はB-spectrinのC末端であり、 α -spectrinと β -spectrinよりなるheterodimer同士がself-associationにてtetramerを形成する部位であり、その形成に障害を生じ細胞骨格の維持ができなくなり形態異常が起こると考えられている¹⁻⁵⁾。本家系で赤血球膜蛋白質の分析を行なったところ発端者にはspectrin減少が認められ、spectrin異常症が疑われるが、父と比べると貧血の程度、SDS-PAGEでの膜蛋白質異常パターン、protein 4.1の減少、において表現型の相違がみられた。しかしながら α -spectrin (protein 1) と β -spectrin (protein 2) 蛋

白のモノクロナール抗体を使っての分別定量は行われていない。発端者と父との表現型の違いについては今回の結果だけでは明確にすることはできないが、母には走査電顕にて有口化が認められるので、父から遺伝したHEの異常形質に加え母から何らかの異常を受け継ぎ、膜蛋白質異常としての異なる表現型が顕性化した可能性がある。しかし有口化は健常人でも、また後天的因子でも生じることがあり、病的意義がない可能性もある。あるいは発端者は入院後手術前までに貧血の程度は少し改善しており、感染症が一時的に貧血を増悪した可能性も考えられる。

症例の蓄積および遺伝子、膜蛋白質の機能解析などを行い、発症の機序の解明が進むことが期待される。

ま と め

本邦では稀な遺伝性spherocytic elliptocytosisの一家系を報告した。発端者では非代償性の溶血性貧血の発症がみられた。赤血球の大部分はovalocyteであり、microspherocyte, microcyteも少数認められた。赤血球膜蛋白質の分析ではspectrinの量の低下が認められた。父親に同様な赤血球形態が認められたが貧血はなく溶血は代償性であり、protein 4.1の低下が認められた。常染色体優性遺伝であった。発端者の溶血性貧血は摘脾により改善した。

謝 辞

赤血球形態、走査電顕、膜蛋白質の検査を行っていただいた川崎医科大学血液内科教室中西秀和先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Mentzer W C, Glader B. Hereditary spherocytosis and other anemias due to abnormalities of the red cell membrane. In: Greer J P, Foerster J, Lukens J N, Rodgers G M, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, p.1089-1114.

- 2) Palek J, Lambert S. Genetics of the red cell membrane skeleton. *Semin Hematol* 1990 ; 27 : 290-332.
- 3) 八幡義人. わが国の赤血球膜異常症: その特質と診断. *臨床病理* 1997 ; 45 : 367-374.
- 4) 八幡義人. GenomeからPostgenomeの時代へ: 赤血球膜異常症の研究から. *臨床血液* 2001 ; 42 : 343-351.
- 5) Jarolim P, Wichterle H, Hanspal M, Murray J, Rubin H L, Palek J. β spectrin^{Prague}: a truncated β spectrin producing spectrin deficiency, defective spectrin heterodimer self association and a phenotype of spherocytic elliptocytosis. *Brit J Haematol* 1995 ; 91 : 502-510.

A Family of Hereditary Spherocytic Elliptocytosis

Shizu SAKURAGI, Noriyuki MITANI, Yoshinori TANAKA, Kumiko MATSUI,
Kazuhiro MATSUDA, Kenji SHINOHARA and Masashi OKUBO¹⁾

*Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefecture Central Hospital,
Osaki-77, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

*1) Department of Medicine, Shuto General Hospital,
Kogaisaku 1000-1, Yanai, Yamaguchi, 742-0032, Japan*

SUMMARY

A rare case of hereditary spherocytic elliptocytosis was reported. The proband of 25 years-old-female had hemolytic anemia and abdominal pain. The blood smear and scanning electron microscopy revealed the presence mostly of ovalocytes and small number of microspherocyte and microcyte. The father also had the same red cell morphology, but hemolysis was compensated.

The red cell membrane protein analysis by SDS-PAGE revealed the deficiency of spectrin in the proband and protein 4.1 in her father. Splenectomy was performed in the proband, and hemolytic anemia improved.