

# サラセミアについて

作成 洛和会音羽病院 総合内科 越田 全彦

監修 洛和会音羽病院 総合内科 神谷 亨

分野:血液  
領域:疾患の概要

# 症例 28歳女性

## 【主訴と現病歴】

ベトナムからの留学生。健診で軽度の小球性貧血を指摘され精査目的に内科外来を受診した。生来健康で無症状。

## 【既往歴】

なし

## 【内服薬】

なし

# 28歳女性 検査データ

TP 7.5g/dl

ALB 4.1g/dl

肝機能 正常

腎機能 正常

甲状腺機能 正常

血清鉄 92mcg/dl

総鉄結合能 287mcg/dl

フェリチン(CLEIA法) 116ng/ml

RBC 560万/mcl

Hb 11.4g/dl

Ht 34.4%

MCV 61.4fl

WBC 7100/mcl

目視 標的赤血球あり

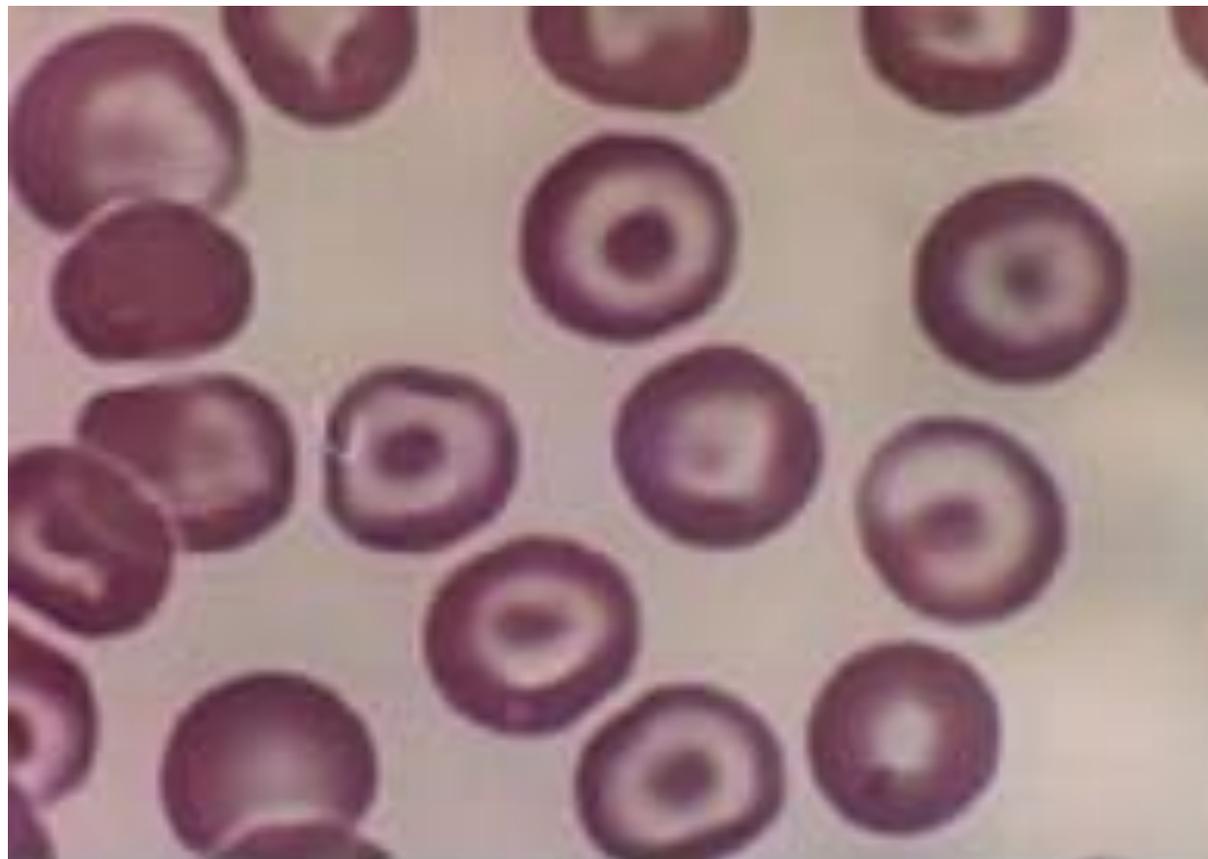
PLT 25万/mcl

網状赤血球 1.0%

ビタミンB12 453pg/ml

葉酸 9.3ng/ml

# 標的赤血球



**標的赤血球**

# Clinical Question

CQ1) サラセミアとは何か？

CQ2) サラセミアをいかに診断するか？

CQ3) サラセミアの治療法は？

CQ4) サラセミアの予後は？

# CQ1 サラセミアとは何か？

## 1-1 語源と疫学

### 語源

ギリシア語の”Thalassa(sea)”と”haima(blood)”に由来する。  
以前は地中海貧血と呼ばれた。

### 疫学

有病率の高い地域

$\beta$ サラセミア：地中海、中東、中央アジア、南アジア、東南アジア、中国南部。保因者は全世界で5%と推測される。

$\alpha$ サラセミア：東南アジア、アフリカ、インド。保因者は全世界で1.5%と推測される。  
マラリア浸淫地域にサラセミアが多いことから、サラセミア遺伝子はマラリアに抵抗性を持つと考えられている。

近年の交通手段の発達により、世界中で保因者が増加しつつある。

ちなみに日本人における $\beta$ サラセミアの頻度は0.1%、 $\alpha$ サラセミアはその1/5程度とする報告がある。

# CQ1 サラセミアとは何か

## 1-2 病態

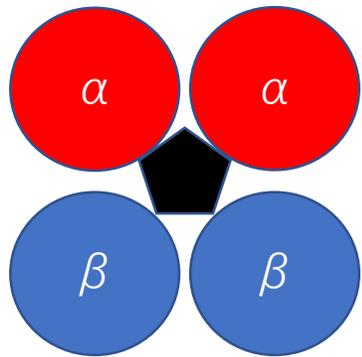
### 病態

- ・ヘモグロビンは4本のポリペプチド鎖（2本の $\alpha$ 鎖と2本の $\beta$ 鎖）によって構成される。
- ・ $\alpha$ 鎖をコードする遺伝子の異常によって発症するのが $\alpha$ サラセミア、 $\beta$ 鎖をコードする遺伝子の異常によって発症するのが $\beta$ サラセミアである。
- ・異常ヘモグロビンはその遺伝子型によって、ほぼ正常な機能から重篤な機能障害までいくつかの表現型をとる。
- ・小球性貧血、赤芽球系の無効造血、溶血性貧血、反応性の骨変化、髄外造血による肝脾腫、鉄過剰による臓器障害を様々な程度で引き起こす。

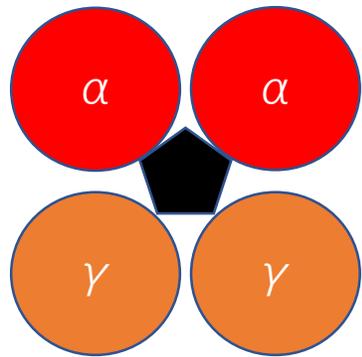
# CQ1 サラセミアとは何か

## 1-3 ヘモグロビンの構造

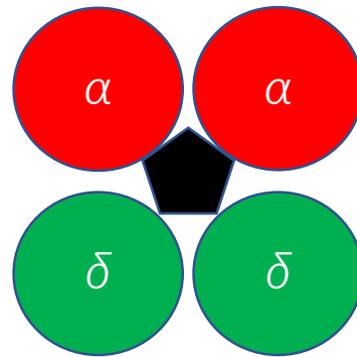
### 異常ヘモグロビンの種類



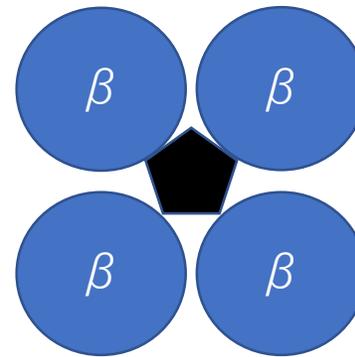
ヘモグロビンA  
 $\alpha 2\beta 2$   
出生後Hbの大部分



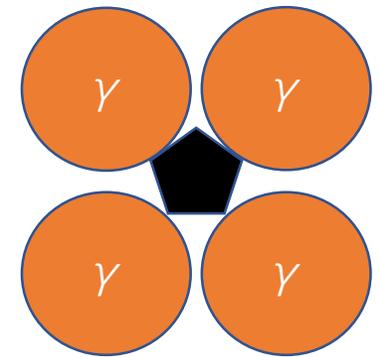
ヘモグロビンF  
 $\alpha 2\gamma 2$   
胎児



ヘモグロビンA2  
 $\alpha 2\delta 2$   
出生後Hbの一部



ヘモグロビンH  
 $\beta 4$



ヘモグロビンBart's  
 $\gamma 4$

# CQ1 サラセミアとは何か

## 1-4 $\alpha$ サラセミアの分類と特徴

### $\alpha$ サラセミアの遺伝子型と表現型

分類	遺伝子型	ヘモグロビン電気泳動	表現型と臨床所見
正常	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	正常	正常
$\alpha$ +サラセミアヘテロ接合型 (silent carrier)	$\alpha^-/\alpha\alpha$	正常 (出生時はHb Bart's<3%)	Hb, MCVは正常下限、無症状
$\alpha$ +サラセミアホモ接合型 ( $\alpha$ サラセミアマイナー)	$\alpha^-/\alpha^-$	正常 (出生時はHb Bart's 3-8%)	軽度貧血、MCV低下、無症状
$\alpha$ 0サラセミアヘテロ接合型 ( $\alpha$ サラセミアマイナー)	$\alpha\alpha/--$	正常 (出生時はHb Bart's 3-8%)	軽度貧血、MCV低下、無症状
HbH病 ( $\alpha$ サラセミア中間型)	$\alpha^-/--$	成人でHbH 5-30% 出生時にHb Bart's 20-40%	貧血、MCV著明低下、溶血、脾腫、 様々な骨変化
$\alpha$ サラセミアメジャー	$--/--$	Hb Bart's, HbHなどが存在 HbA, HbF, HbA2は欠失	重篤な子宮内溶血性貧血、胎児水腫、 通常は周産期に死亡

$\alpha$ 鎖の遺伝子は16番染色体にある。1本の染色体の上に2個の遺伝子が乗っている。  
 $\alpha$ の右肩の+は不全型を、0は欠損型を意味する。

# CQ1 サラセミアとは何か

## 1-5 $\beta$ サラセミアの分類と特徴

### $\beta$ サラセミアの遺伝子型と表現型

分類	遺伝子型	ヘモグロビン電気泳動	表現型と臨床所見
正常	$\beta / \beta$	正常	正常
$\beta$ サラセミア形質 ( $\beta$ サラセミアマイナー)	$- / \beta$	HbA2正常か軽度上昇 (7-8%) HbFが半分の患者で上昇	軽度貧血、MCV低下、無症状
$\beta$ サラセミア中間型	※		様々な程度の、サラセミアメジャーの症状
$\beta$ サラセミアメジャー	$- / -$	HbA欠失、HbFとHbA2のみ存在	高度溶血性貧血、MCV著明低下、肝脾腫、骨異常、成長障害、サラセミア顔貌、輸血依存

$\beta$  鎖の遺伝子は11番染色体にある。1本の染色体の上に1個の遺伝子が乗っている。

※  $\beta$  鎖遺伝子異常には非常に多くの種類があり、中間型には種々のタイプの遺伝子型が含まれる。

# CQ2 サラセミアをいかに診断するか？

## 概要

- ・ 内科外来を訪れる患者の多くは軽症である。なぜなら重症の患者は周産期に診断されているからである。
- ・ 健診で軽度の小球性貧血を指摘され、精査目的に内科外来を訪れることが多いと思われる。

# CQ2 サラセミアをいかに診断するか？

## Step 1

Mentzer index (Thalassemia index)を計算する。

目視で標的赤血球を確認する。

Mentzer index(MI)=MCV(fl)/RBC( $\times 10^6$ /mcl)

MI<13 サラセミアを疑う

ちなみにサラセミアの場合、通常MCV<75である。

通常の鉄欠乏性貧血の場合、Hct<30になるまでにMCV<80となることはまれである。

標的赤血球は鉄欠乏性貧血や閉塞性黄疸などでも出現するので参考程度に見ておく。

ちなみに本例の場合、

$$MI=61.4/5.6=10.9<13$$

であった。

# CQ2 サラセミアをいかに診断するか？

## Step2

鉄動態を測定する。

サラセミアの場合、鉄はむしろ過剰気味となる点が鉄欠乏性貧血との鑑別点である。鉄過剰になる理由は、貧血を補正しようとして消化管からの吸収が亢進するからである。

フェリチンがもっともよい指標である。

## CQ2 サラセミアをいかに診断するか？

### Step 3

ヘモグロビン分画の測定を行う。

液体クロマトグラフィーと電気泳動法があるが、日本では電気泳動法を用いることが多いようである。

# CQ2 サラセミアをいかに診断するか？

## Step 4

### 血色素異常の遺伝子検査

保険適用がない。ヘモグロビン分画検査では $\beta$ サラセミアの評価はある程度可能だが、前出の表に示した通り $\alpha$ サラセミアマイナーの評価ができない。  
このため、特に $\alpha$ サラセミアの評価の際に遺伝子検査は有用である。

一般の病院では検査できない。

例えば福山臨床検査センターで検査できる。

<https://www.fmlabo.com/main/jigyo/dna.html>

一次検査 15000円（結果報告まで3週間）

二次検査 プラス20000円（結果報告まで1か月）

# CQ3 サラセミアの治療法は？

総合内科医の守備範囲外だが、病状によって以下の方法がある。

- ・ 軽症であれば無治療
- ・ 輸血
- ・ 鉄キレート剤
- ・ 脾摘
- ・ 造血幹細胞移植（唯一の根治療法）

※遺伝カウンセリング外来のある施設は限られている。必要に応じて紹介する。

## CQ4 サラセミアの予後は？

- ・ サラセミアマイナー：健常者と同等
- ・ サラセミア中間型：様々
- ・  $\alpha$ サラセミアメジャー：周産期に死亡
- ・  $\beta$ サラセミアメジャー：通常30歳までに心合併症で死亡

# 経過

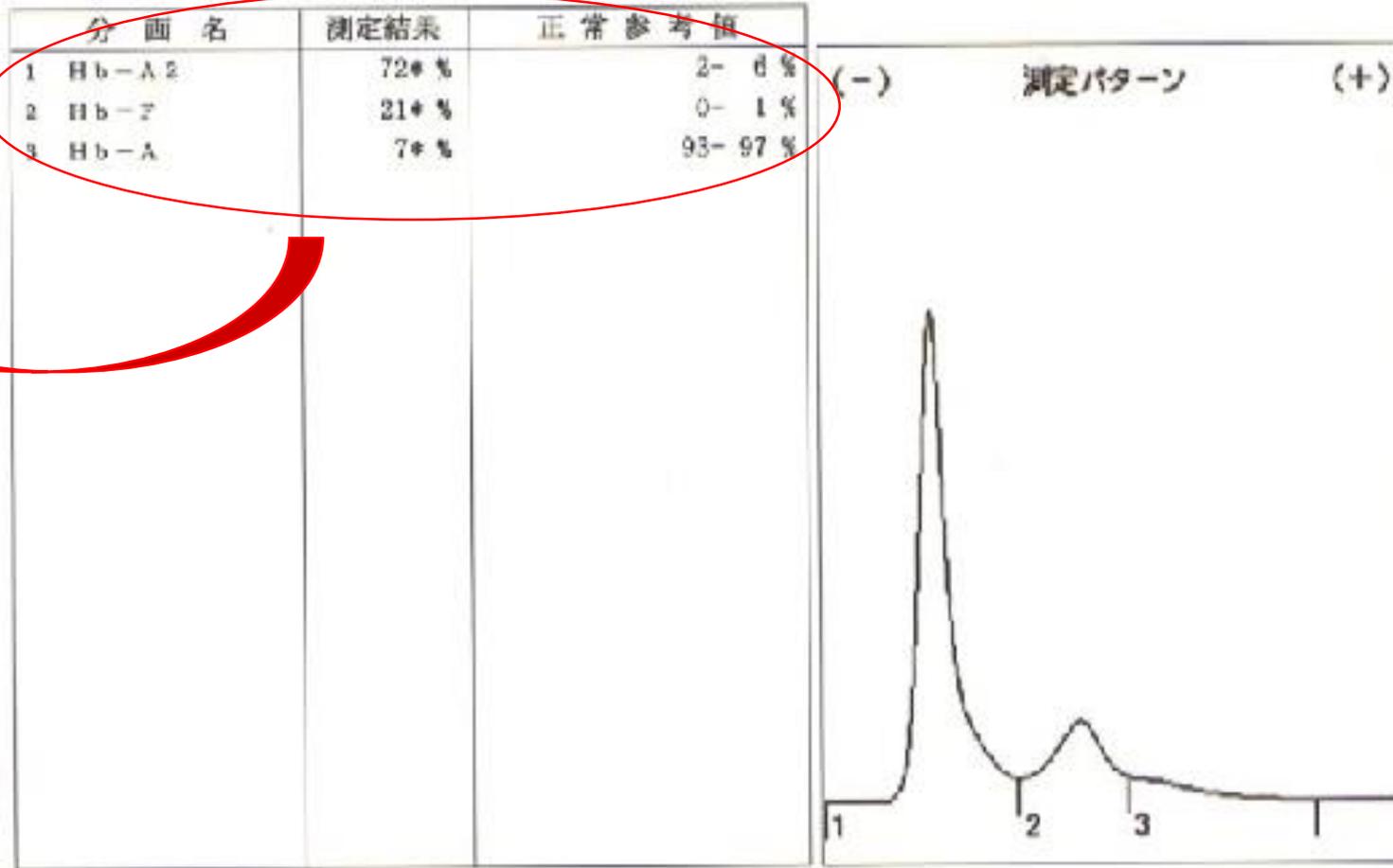
Mentzer index=10.9<13

→サラセミアを疑いヘモグロビン分画をオーダーした。

# ヘモグロビン分画 (電気泳動)

検査項目 ヘモグロビン分画

- 1 Hb-A2 72% (2-6)
- 2 Hb-F 21% (0-1)
- 3 Hb-A 7% (93-97%)



HbA2, HbFが上昇しHbAが低下→βサラセミアマイナーに矛盾せず。  
経過観察とした。

# 参考文献

- 1) 服部幸雄. 日本人におけるサラセミアの遺伝子異常. 山口医学. 2001;50(3):637-644.
- 2) Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria, revisited. Ann Trop Med Parasitol. 1997 Oct;91(7):885-90
- 3) Peters M, et al. Diagnosis and management of thalassaemia. BMJ. 2012 Jan 25;344:e228. doi: 10.1136/bmj.e228.
- 4) Muncie HL Jr, et al. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. 2009 Aug 15;80(4):339-44.
- 5) Up to date. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. 2017年1月9日閲覧.