Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-26

東南アジア、特にタイ国におけるサラセミア症に関する国際共同研究（国際交流研究報告）

船原，芳範
北口，博教

(Citation)
神戸大学医学部神緑会学術誌,6:105-110

(Issue Date)
1990-06

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/81007155

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007155

KOBE UNIVERSITY

国際交流研究報告——

東南アジア、特にタイ国における サラセミア症に関する国際共同研究

神戸大学医学部第一生理　船原芳範
北口博教

1．はじめに：サラセミア症の基礎と臨床[1)]

赤血球の酸素運搬体であるヘモグロビンはヘム核とグロビン鎖のユニットが4個結合して1つの機能単位を構成している（図1）。正常赤血球ではα鎖と呼ばれるグロビン鎖2本とβ鎖2本から構成されたHbA（$\alpha_2\beta_2$）が認められるが、その他にHbF（$\alpha_2\gamma_2$）、HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）が若干認められる。

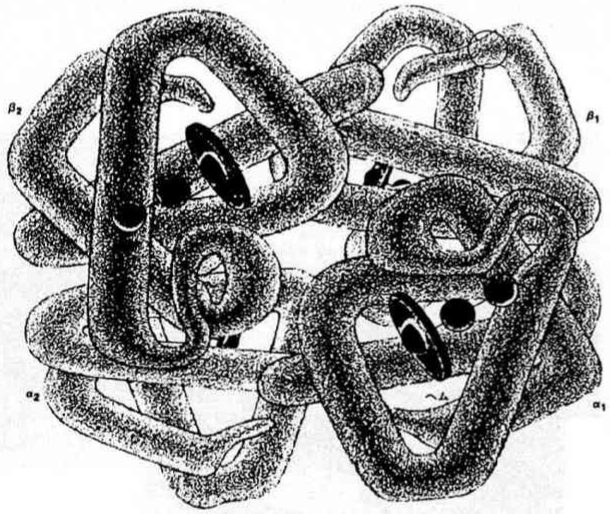

図1　ヘモグロビン分子

サラセミア症はグロビン鎖の産生が遺伝的に障害された疾患の総称で、α鎖の産生障害はαサラセミア症、β鎖の産生障害はβ鎖サラセミア症と呼ばれる。グロビン鎖の異常にはサラセミア症のごとく量的な異常のみならず、質的な異常も遺伝的に認められる。例えば、ヘモグロビンE症ではβ鎖の26番目のグルタミン酸がリジンに置換したβ鎖が産生される。ヘモグロビン・コンスタントスプリングではα鎖の末端に31個のアミノ酸が更に結合したα鎖が産生される。

母と父の両者から子供に与えられたグロビン鎖産生遺伝子のうち、どちらかの遺伝子が正常であるかぎり、臨床的に問題になる症状が出現することは非常に稀である。しかし、子供に与えられた両親の遺伝子が共に異常なとき種々の臨床症状が出現する。



写真1

例えば、α鎖が全く産生できないαサラセミア・メイジャーでは胎児は胎生時に死亡し（写真1）、母親は重篤な妊娠中毒症の症状を併発する。β鎖が全く産生されないβサラセミア・メイジャーあるいはβ鎖の産生量の減少に加えて、産生されたβ鎖がヘモグロビンE鎖である症例（βサラセミア/ヘモグロビンE症）では慢性貧血症状の他に、後述のごとく種々の合併症を併発し、20才頃までに大多数の患者は死亡する。

タイでは非常に多数の人がサラセミア遺伝子または異常ヘモグロビン遺伝子を持つ結果、ヘモグロビンの異常症で臨床的に問題となる子供を1人もつ確率は約6％にもなる。

我々が研究の対象としているβサラセミア/ヘモグロビンE症は、ヘモグロビンE遺伝子とβサラセミア遺伝子の二重のヘテロ接合体(doubly heterozygous)を持つ疾患である。タイではβサラセミア遺伝子は3～9%の人に、ヘモグロビンE遺伝子はタイのある地域では70%の人に認められる結果、βサラセミア/ヘモグロビンE症の患者は約76,000人（タイの総人口は約4,800万人）にも達し、毎年3,800人の新患者（新生児300人のうち1人が罹患者）が発生する。

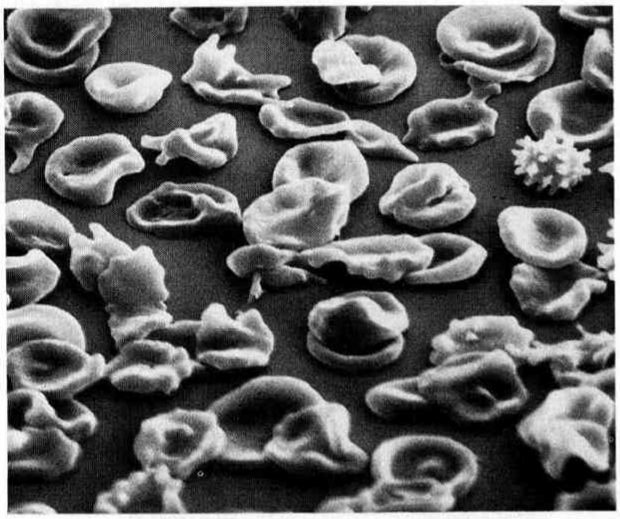

写真2

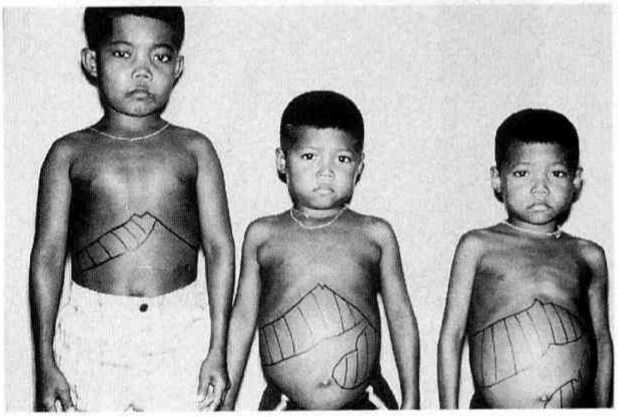

写真3

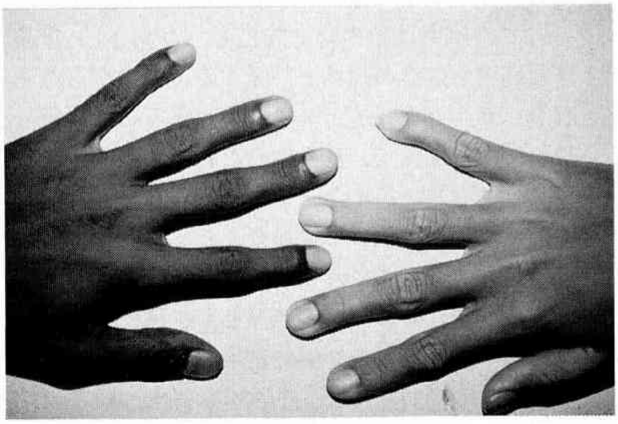

写真4

本疾患では異常な形態をした赤血球が産生される（写真2）。肝臓及び脾臓はこの赤血球を積極的に破壊し機能性に肥大する（写真3）。また、赤血球の異常な破壊は肝臓、脾臓、心臓などあらゆる組織にヘモグロビン由来の鉄を過剰に沈着させ（写真4）、種々の機能障害の原因となる。更に赤血球破壊による貧血のため、頻回に輸血（毎年1人当たり最低25単位）を受ける（写真5）。

鉄の過剰蓄積の予防に鉄キレート剤が使用され、ヨーロッパではサラセミア症の治療に好成績をあげている。しかし本剤は非常に高価（1人の患者に年間約150万円必要）で、投与方法が煩雑なため、東南アジアでは経済的、社会的背景から実用化は困難である。肝臓及び脾臓の肥大は消化管の運動、更に呼吸運動を物理的に障害するため脾摘が一般に行なわれる（写真3）。脾摘後、感染症に罹患し易くなる以外に、循環障害が発生し（写真6）、剖検で肺に多数の血栓を認める。その他、サラセミア症の患者では造血機能の亢進により骨髄組織が異常に増殖する結果、骨皮質が破壊され、患者は立位が困難になり（写真7）、わずかな外力により骨折する（写真8）。また骨髄外の造血も盛んになる（写真9、10）。

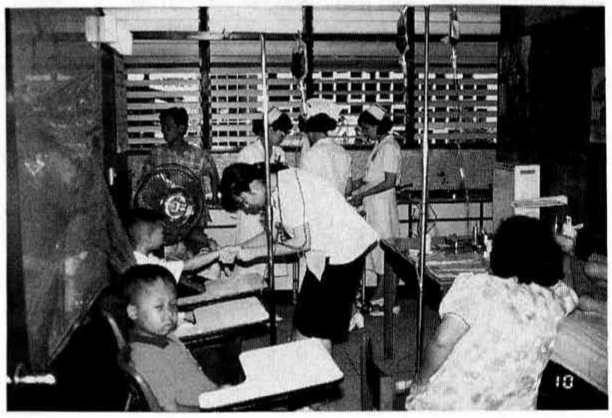

写真5

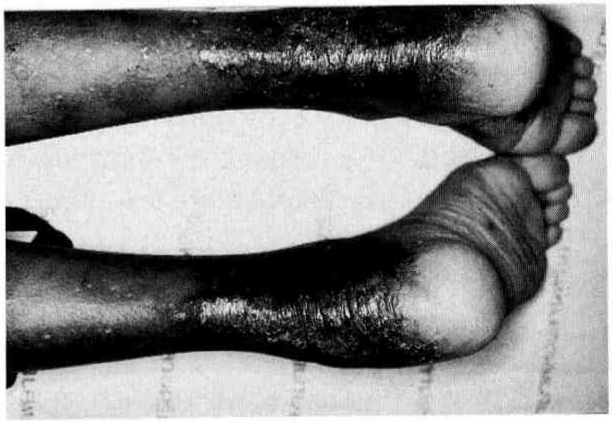

写真6

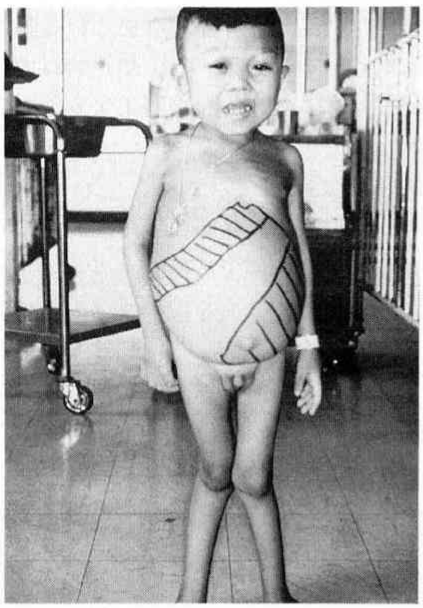

写真7

以上のような背景の下で、我々の共同研究プロジェクトは、サラセミア症患者に対するより効果的な対症療法を確立することを目的に組織された。

当面はサラセミア症の重要な死亡原因である心不全の要因となる危険因子を明確にしてその危険因子を除去、あるいは可能な限り正常化する手段の確立を第一の目的にし、赤血球寿命を延長させる手段の確立を第二の目的とした。もし、赤血球寿命を10%延長できれば、タイでは少なくとも年間約20万単位の血液の消費を防ぐことになり、輸血による感染症などの治療と予防の出費などを考慮すればその経済的効果は膨大なものになるとみなされる。

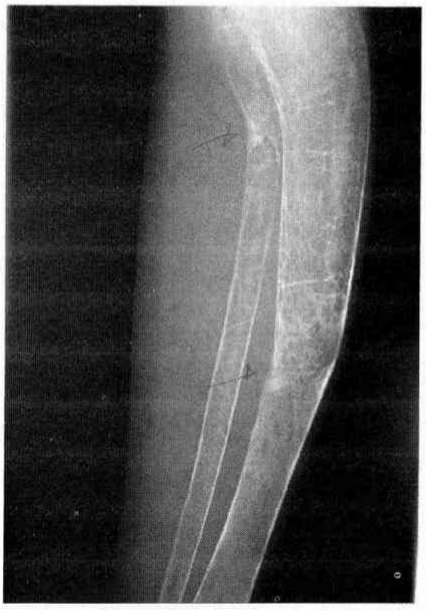

写真8

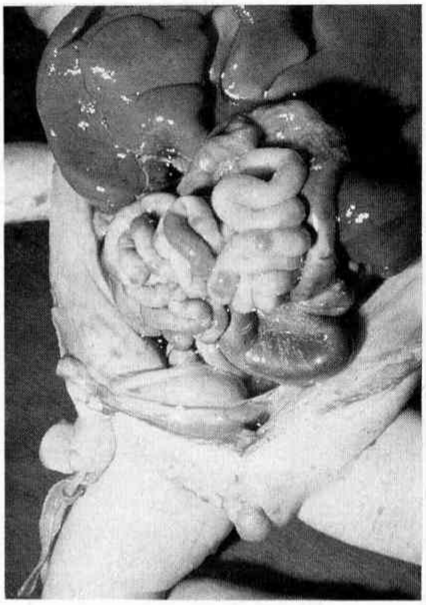

写真9

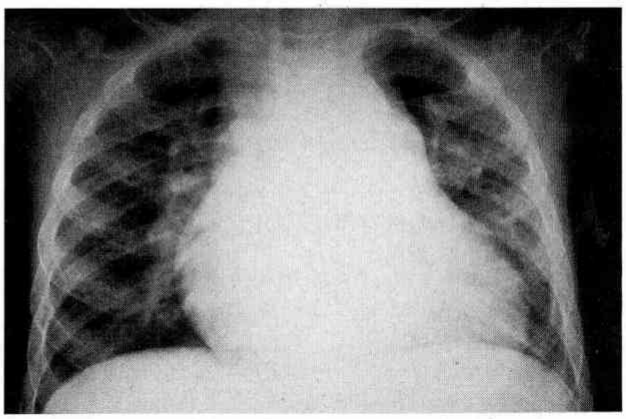

写真10

2．赤血球の血小板凝集亢進作用と脾摘後の循環障害の危険因子について

ヘマトクリット値の低下時に出血時間が延長し、赤血球輸血のみで出血時間が短縮される[2)]。この事実と血小板凝集が止血に一次的な働きをしていることを考慮すれば、赤血球が血小板凝集に何らかの影響を与えている可能性が考察される。更に、βサラセミア・ヘモグロビンE症患者では脾摘後に異常な形態の赤血球が増加し（写真1）、循環障害が発生すること（写真6）、剖検で肺に血栓が認められることなども赤血球が血小板凝集に関与する可能性を示唆する。それ故、先ず赤血球の血小板凝集への影響につき検討した（神戸大学医学部での研究結果）。

正常人血液から血小板浮遊血漿（PRP）をつくり、コラーゲンを血小板凝集惹起物質として、PRP中での血小板凝集とPRPに赤血球を添加した系での血小板凝集反応を比較して、赤血球の血小板凝集に対する影響を検討した。その結果、赤血球が共存すれば、より少量のコラーゲンで血小板が凝集することが確認された（図2）。

それ故、次にβサラセミア/ヘモグロビンE症患者の血液を使用して、血小板凝集を検討した（タイのマヒドン大学スリラジ病院での研究結果）。

この患者血液では、全血を攪拌するのみで血小板が凝集する血液標本を認めた。更に実験を進めた結果、脾摘をした患者由来の血液標本は攪拌のみで全血中の血小板が凝集することを確認したが、PRPでは攪拌のみで血小板の凝集は確認できなかった（図3）。

これらの結果は脾摘後に出現した異常赤血球（写真1）が血小板凝集に関与することを強く示唆する。それ故、サラセミア症患者から赤血球を分離し、分離した赤血球をPRPに添加して、赤血球の血小板凝集へ

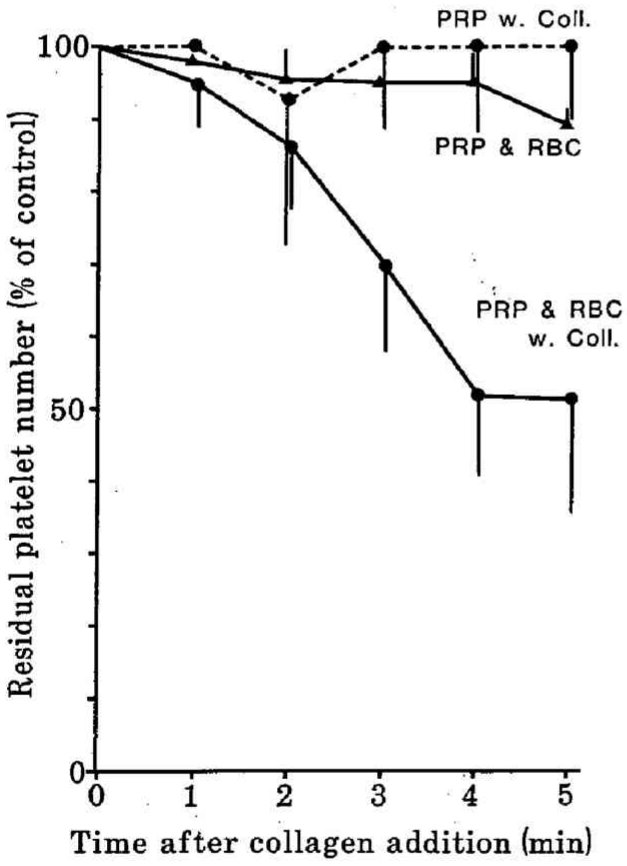

図2　赤血球の共存下でのコラーゲンによる血小板凝集
正常人の血液を使用。血小板浮遊血漿（PRP）にセルローズカラムで分離した赤血球（RBC）を添加し、血小板凝集をコラーゲン（Coll）で惹起させた。血小板凝集は血漿中の遊離血小板数の減少率で測定した。5人の血液での実験成績の平均値を示す。

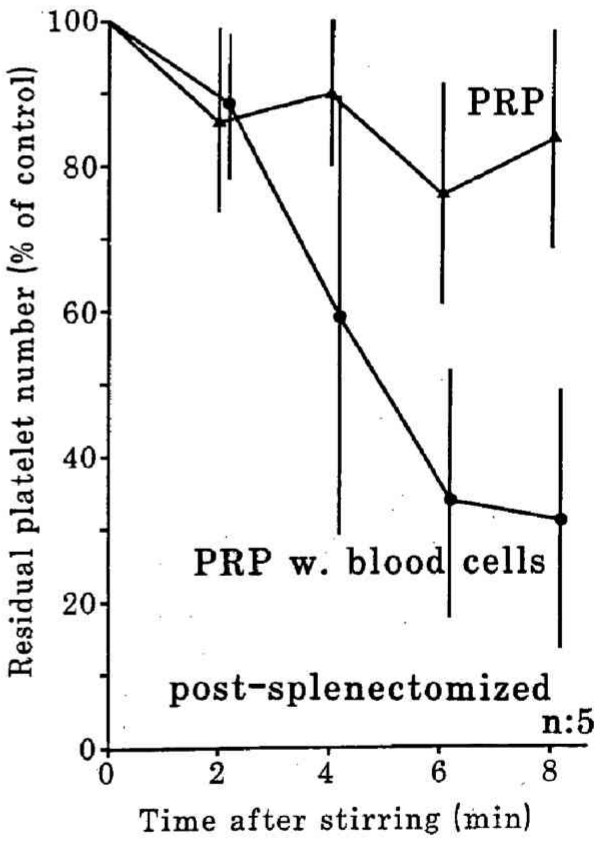

図3　脾摘を受けたβサラセミア/ヘモグロビンE症患者血液の血小板凝集
PRPに患者血球成分を添加し、攪拌による血小板凝集を観察した。脾摘を受けない患者由来の血球成分では攪拌のみでは血小板の凝集は観察されない。5人の患者からの血液での実験成績の平均値を示す。

の影響を検討しようとした。しかし、サラセミア症の赤血球は均一ではないため、通常用いる遠沈法で赤血球を分離するのが困難であった。

それ故、サラセミア症の赤血球の分離手段の確立を試みた（神戸大学医学部にて基礎研究、マヒドン大学スリラジ病院にてサラセミア赤血球の分離）。

血小板凝集試験には採血後60分から90分までの血小板を使用することが要求される。従って、赤血球分画を同一標本から分離した血小板に添加してその影響を検索するためには赤血球を可及的速やかに分離する必要があった。種々の赤血球分離方法を試みたが、ミクロセルローズ及びアルファセルローズの等量を混合したカラムの使用が我々の目的に叶うことが確認された（図4）。この結果は1989年12月に船原がマヒドン大学出張中に得られたため、分離されたサラセミア赤血球の血小板凝集に対する直接的な影響に関する検討は現在マヒドン大学で検討中である。

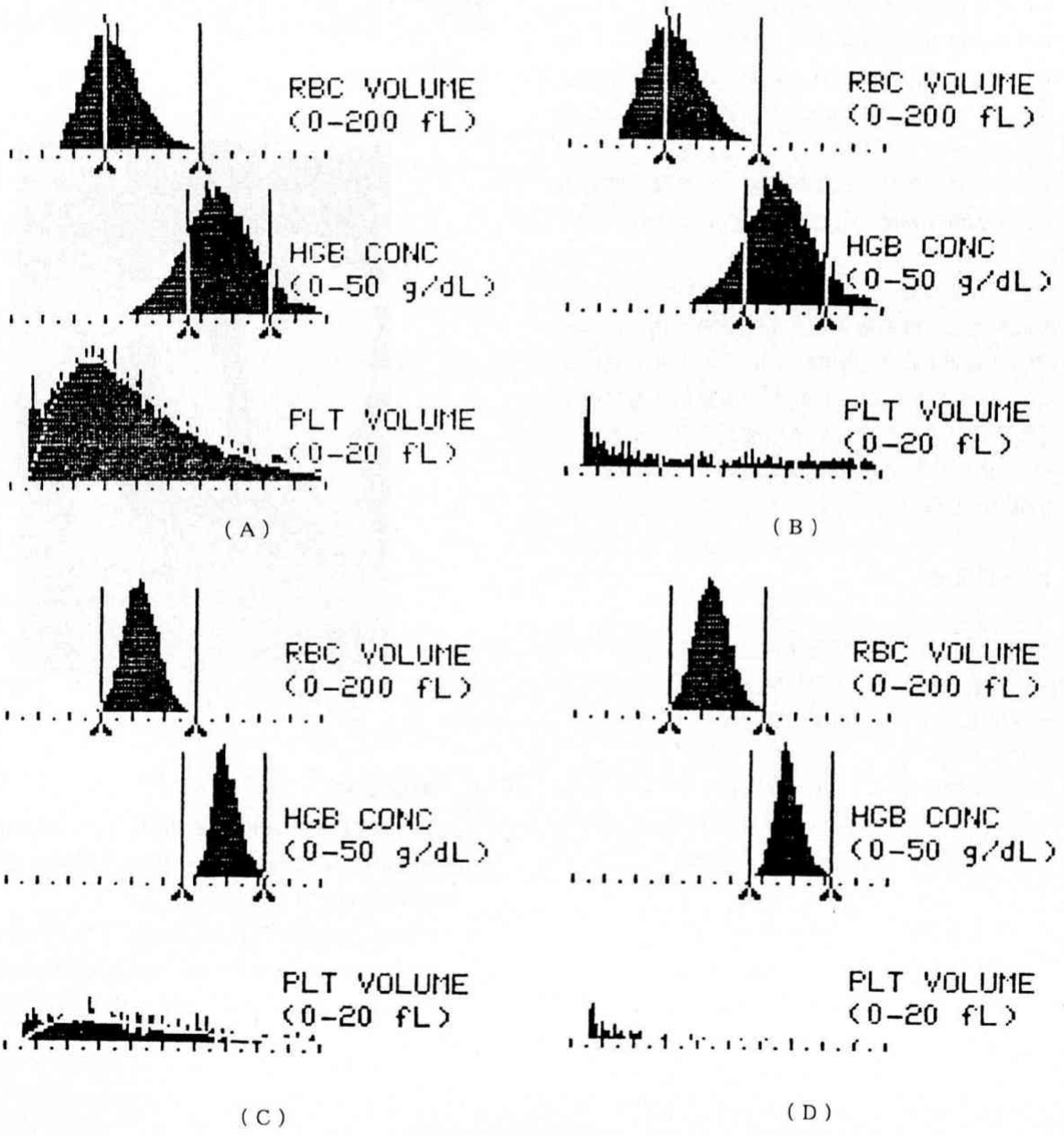

図4　セルローズカラム通過前後の赤血球の容積分布（RBC VOLUME）、ヘモグロビン濃度分布（HGB CONC）および血小板容積分布（PLT VOLUME）
患者由来の血液のカラム通過前（A）、通過後（B）。正常人由来の血液のカラム通過前（C）、通過後（D）。正常人の血液ではPRPを採った後、血液をカラムに通過させたため（C）の血小板が減少している。正常人及び患者由来の血液の赤血球のポピュレイションはカラムの通過により変化を認めなかった。なお、光学顕微鏡検査の結果によれば、カラム通過後の赤血球標本では白血球と血小板の残存率は約3％と0.2％であった。

3．今後の研究計画について

我々の研究結果から、赤血球の共存下では血小板凝集が亢進すること、βサラセミア/ヘモグロビンE症患者血液では、脾摘後出現する異常赤血球の共存下で血小板凝集が亢進することが明らかとなった。この事実は脾摘後の循環障害の発生のしくみを病態生理学的に理解する重要な手掛かりになった。

これらの結果から、我々は血小板血栓の発生を予防する目的で、従来からの抗血小板療法に加えて、赤血球を薬物で修飾して赤血球の血小板凝集に対する作用を阻害する治療方法を試みようと計画している。この点に関しては予備的な実験であるが、赤血球膜を安定化すると報告されている薬物に赤血球の血小板凝集亢進作用を阻害することを見つけている。また、このプロジェクトの第二の目的に関係して、この種の薬物のサラセミア赤血球寿命の延長効果についても検討する計画である。

なお、最近北口はin vitroで血管内皮細胞から毛細血管構造を造る手段を確立し、毛細血管の構築には赤血球が強く関与することを明らかにした。それ故、βサラセミア/ヘモグロビンE症患者由来の赤血球の毛細血管新生に対する影響につき研究し、βサラセミア/ヘモグロビンE症の脾摘後の循環障害との関係についても検討する予定である。

4．共同研究者

大阪市立大学医学部	巽　典之
九州大学医学部	服巻保幸
宮崎医科大学	住吉昭信
産業医科大学	白幡　聡
聖マリアンナ医科大学	山田兼雄
マヒドン大学医学部	スタット・F
	アーノンド・B
	ニサラット・O
	パニー・B
ソンクラ大学医学部	ビチャイ・R
	マライ・W
	スパーブ・K



写真11



写真12

5．参考文献

1．Thalassemia: Pathophysiology and Management (Eds. Suthat F et al, 1987). Birth Defects: Original Article Series 23 : 5 A & B.

2．Hellem AJ et al.: The role of red cells in haemostasis: The relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. Brit J Haemat 1961 ; 7 : 42–50.