症例報告：

人間ドックで発見された異常ヘモグロビン Hb Malmö の1症例

羽 原 理 佐*, 合 田 吉 徳*, 永 森 悌 一 郎*

健康診断での糖尿病の診断において Hb A_{1c} の測定が一般化するにつれて、様々な要因によりその測定値が変化する症例を認めることがあるが、今回我々は人間ドック受診時に境界型糖尿病にもかかわらず、Hb A_{1c} が異常低値である症例に対して等電点電気泳動法により Hb Malmö [β97(FG4)His→Gln] を同定した。

Hb Malmö [β97(FG4)His→Gln] はスウェーデン、ドイツ、イギリスで数家系の報告があるが日本では本例が初例となる。

①異常ヘモグロビン ②赤血球増多 ③境界型糖尿病

緒 言

異常ヘモグロビンは世界各国で約550種類以上が報告されており、我が国でも現在までに約150種類の報告がある¹⁾。

特に香川県では30家系以上の報告がある Hb Takamatsu²⁾をはじめとして Hb Yusa, Hb Mizushi など我が国で発見され命名されたものや、すでに報告のある異常ヘモグロビンなども数種類報告されている。

今回我々は、人間ドック受診時に Hb A_{1c} の異常低値にて発見された異常ヘモグロビン Hb Malmö [β97(FG4)His→Gln] の症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

症 例

症例：55歳 男性

家族歴：特記事項なし

既往歴：47歳 A 型肝炎

生活歴：喫煙の習慣はない

過去の検査所見：(Table 1)

1992年より1996年まで毎年当院の人間ドックを受診しており、赤血球増多と境界型糖尿病は常に指摘されていた。

赤血球数は619万～695万、ヘモグロビンは16.3～17.7g/dl、ヘマトクリットは54.1～58.1%の間であり白血球数や分類、および血小板数には異常は認められなかった。

尿検査やビリルビン及びその他生化学検査には異常は認められなかった。

人間ドック受診時検査所見：(Table 2)

今回の人間ドック受診時の検査所見も今までとほぼ同程度の赤血球増多と境界型糖尿病を認めた。

境界型糖尿病にも関わらず Hb A_{1c} は測定が

Table 1 Blood counts

	1992	1993	1994	1995	1996
RBC × 10 ⁴ /μl	659	619	660	695	688
Hb g/dl	17.7	16.8	16.8	16.3	17.6
Ht %	58.1	54.1	56.3	55.1	56.6
WBC × 10 ³ /μl	4.31	4.39	4.62	4.83	4.79
Plt × 10 ³ /μl	206	207	225	239	231
HbA _{1c} %	3.4	4.2	2.9	3.4	(-)
75gOGTT	正常	糖尿病型	境界型	境界型	境界型

* 〒761-0186 高松市屋島西町1857-1

屋島総合病院健診課

(受付：1998年5月29日)

Table 2 Laboratory findings

RBC $688 \times 10^4 / \mu\text{l}$	urinalysis: 異常なし
Hb 17.6 g/dl	
Ht 56.6%	BUN 22.4 mg/dl
MCV 82.3 fl	Na 144 mEq/l
MCH 25.6 pg	K 3.8 mEq/l
MCHC 31.1 %	Cl 102 mEq/l
WBC $4.79 \times 10^3 / \mu\text{l}$	Ca 8.9 mg/dl
Plt $231 \times 10^3 / \mu\text{l}$	
T-Bil 0.53 mg/dl	FBS 102
GOT 18 IU/l	糖負荷検査 境界型糖尿病
GPT 15 IU/l	HbA _{1c} 測定不可
γ -GTP 10 IU/l	
ALP 176 IU/l	T-cho 136 mg/dl
LDH 313 IU/l	TG 89 mg/dl
	HDL 37 mg/dl

Fig. 1 Auto A1c による溶出パターン

Fig. 2 HPLC 法による溶出パターン

不能だった。

全自動グリコヘモグロビン分析：(Fig. 1)

当院の全自動グリコヘモグロビン分析では Hb A と Hb A_{1c} の間と、Hb A_{1c} よりも早くに溶出されるピークを認め、異常パターンとなっている。そのためベースラインが上昇し、Hb A_{1c} の分離が不能となったものと考えられる。

高速液体クロマトグラフィ：(Fig. 2)

高速液体クロマトグラフィ (島津 LC-6A) では Hb A と Hb A_{1c} の間に二峰性のピークを認める。本来血液のクロマトグラフィ上に該当するピークが認められないことより、これが異常ヘモグロビンにあたると考えられた。

等電点電気泳動法

等電点電気泳動法では、fast moving の β 鎖グロビンに異常のあるヘモグロビンの存在が認められ、その含量は 56.6% だった。コントロールとくらべて Hb A よりも陽極側に異常なバンドが認められた。

不安定試験は、陰性で、アミノ酸組成、配列の解析の結果、この異常ヘモグロビンは Hb Malmö [$\beta 97(\text{FG4})\text{His} \rightarrow \text{Gln}$] と同定された。

Hb Malmö [$\beta 97(\text{FG4})\text{His} \rightarrow \text{Gln}$] は現在までにスウェーデン³⁾、ドイツ、イギリスの数家系に認められ報告されているが、日本では本例が初例となる。

遺伝性については 2 人の息子 (30 歳, 27 歳) と本人の母親 (85 歳) について検索した。

母親は正常パターンであったが、息子 2 人ともに異常ヘモグロビンが検出され、本症例同様

等電点電気泳動によるヘモグロビンの分画
(pH 範囲 6 ~ 9)

に Hb Malmö [$\beta 97(\text{FG4})\text{His} \rightarrow \text{Gln}$] であり、遺伝性が確認された。

なお息子 2 人ともに赤血球増多が認められた。

考 察

高酸素親和性ヘモグロビンの最初の報告例は、1965年に Charache らにより報告された Hb Chesapeake で、日本では 1968 年に多血症を示す異常ヘモグロビンの初例として Hb Hiroshima が報告されている。

Hb Malmö [$\beta 97(\text{FG4})\text{His} \rightarrow \text{Gln}$] も同様に高酸素親和性に属し、ヘモグロビンの構造異常のため酸素の運搬や組織への酸素供給に異常をきたしたためひきこされた赤血球増多を認め、また理学的所見に乏しい、赤血球のみ増加し白血球や血小板に変化をきたさない、赤血球増多に進行性がない、常染色体優性の遺伝をする等の特徴があげられるが、本症例においてもそれに一致した^{4~6)}。

もともとは異常ヘモグロビンの研究の際に発見された Hb A_{1c} であるが、健康診断での糖尿病の診断や糖尿病の治療指針として Hb A_{1c} の測定が日常化するにつれて様々な要因によりその測定値が変化する症例を認める。

Hb A_{1c} の測定値を検討する際に異常ヘモグ

ロビンの存在にも注意を払う必要があると考えられる。

また本症例のように赤血球増多や溶血性貧血を認める患者についても異常ヘモグロビンの存在を考慮しなければいけないと考える^{7~11)}。

結 論

- 1) HbA_{1c} の異常低値のため発見された、Hb Malmö [$\beta 97(\text{FG4})\text{His} \rightarrow \text{Gln}$] の症例 (本邦初例) を経験した。
- 2) 異常ヘモグロビンの分離には等電点電気泳動法が有用であった。
- 3) HbA_{1c} の異常値の解釈の際には異常ヘモグロビンの存在に注意を払う必要があると

本論文の要旨は第76回日本内科学会四国地方会 (1997 年 6 月 14 日高知市) において発表した。

稿を終えるにあたり、等電点電気泳動法などについてご教示いただいた川崎医科大学学生化学 (II) 教室の原野昭雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 山田英雄, 原野昭雄, 原野恵子, 他. 日本人異常ヘモグロビンの遺伝子変異の多様性について—愛知県で見いだされた一群 (36 種類) の異常ヘモグロビンを中心として—. 最新医学 1995; 50(4): 152—159.
- 2) 田中良枝, 菅沼 博, 鈴木正昭, 他. グリコヘモグロビン測定時に発見された異常ヘモグロビン, Hb Takamatsu—ヘモグロビン A_{1c} への干渉—. 臨床病理 1987; 35(3): 297—302.
- 3) Landin B, Berglund S, Wallman K. Two different mutation in codon 97 of the beta-globin gene cause Hb Malmö in Sweden. American journal of Hematology 1996; 51(1): 32—36.
- 4) 宮地隆興, 大庭雄三. 異常ヘモグロビンと赤血球増多症. 臨床血液 1974; 15(3): 257—261.
- 5) 大庭雄三, 中辻理子, 服部幸夫, 他. 赤血球増加に関して日本人 1 家系に見いだされた Hb San Diego [$\beta 109(\text{G11})\text{Val} \rightarrow \text{Met}$]. 日本血液学会雑誌 1982; 45(6): 1009—1016.
- 6) K. ADACHI, H. VONK, M. P. REILLY, et al. Relationship between tetramer-dimer assembly and the stability of Hb Malmö ($\alpha_2\beta_2^{97\text{Gln}}$). Biochimica et Biophysica Acta 1984; 790: 132—140.
- 7) 平竹晋也, 駒田美弘, 伊藤正寛, 他. Parvovirus B19 感染を契機に発見された不安定ヘモグロビン, Hb Buenos Aires [$\beta 85(\text{F1})\text{Phe} \rightarrow \text{Ser}$] の 1 女児例 (本邦初例). 臨床血液 1995; 36(12): 1342—

- 1346.
- 8) 有正修道, 和田 明, 古田嘉男, 他. 異常ヘモグロビンの干渉により血中 Hb A_{1c} 濃度が異常高値を示した糖尿病の 1 例. 糖尿病 1985; 28(6): 775—778.
- 9) 原野昭雄, 原野恵子. 日本人の異常ヘモグロビン症. HLC-723GHb シリーズ・テクニカルレポート. 東京; 東ソー株式会社.
- 10) 原野昭雄. 異常ヘモグロビン症. 日本臨床 1989; 47 (増刊号): 255—263.
- 11) 柴田 進, 山本きよみ. 異常ヘモグロビンの発見から分子生物学へ. 臨床検査 1986; 30(4): 372—380.
- 考えられる。

A Case of Abnormal Hemoglobin, Hb Malmö Detected in Patient Undergoing Complete Physical Checkup

Risa HABARA*, Yoshinori GODA* and Teiichiro NAGAMORI*

Now that the measurement of Hb A_{1c} has become routine in a diagnostic test for diabetes as part of a battery of tests in the physical checkup, we have come to know various factors cause Hb A_{1c} values to fluctuate. Recently, we encountered a case in which the Hb A_{1c} level is abnormally low. By isoelectric focusing, we identified Hb Malmö [β 97 (FG4) His→Gln]. Some familial cases of Hb Malmö have been reported to be found in Sweden, Germany and Britain. It is first time that this case was discovered in Japan.

* Department of Health Examination, Yashima General Hospital, Takamatsu, Kagawa