

MYH9 異常症を合併した維持血液透析患者の 1 例

石田 良^{*1} 草場哲郎^{*1} 桐田雄平^{*2} 松岡英子^{*2}
 中山雅由花^{*2} 内山人二^{*2} 梶田芳弘^{*2}

A case of an hemodialysis patient with MYH9 disorders

Ryo ISHIDA^{*1}, Tetsuro KUSABA^{*1}, Yuhei KIRITA^{*2}, Eiko MATSUOKA^{*2},
 Mayuka NAKAYAMA^{*2}, Hitoji UCHIYAMA^{*2}, and Yoshihiro KAJITA^{*2}

^{*1}Division of Nephrology, Kyoto First Red Cross Hospital, ^{*2}Division of Nephrology, Nantan General Hospital, Kyoto, Japan

要 旨

70 歳，女性。原疾患不明の腎不全に対し，20 年間維持血液透析が行われている。バスキュラーアクセストラブルで当院に紹介された際の血液検査で，巨大血小板と顆粒球内封入体(Dohle 様小体)を伴う血小板減少を認めた。長女にも同様の血球異常を認めたことから，遺伝性の血小板減少症である May-Hegglin 異常が疑われた。同疾患の原因遺伝子とされる MYH9 の遺伝子解析を行ったところ，38 番目のエクソンにおける 1,841 番の塩基がグアニンからアデニンに変異したヘテロ接合体を認めた。また同遺伝子がコードする A 型細胞性ミオシン重鎖(NMMHC-II A)に対する抗体を用い，顆粒球の免疫染色を行った。ここでは，正常コントロールでは細胞質がびまん性に染色されるのに比し，本症例の顆粒球では細胞内封入体に一致して，細胞質内に強く斑状に染色される構造物を認めた。これらの結果より，MYH9 異常症と診断され，なかでも古典的 May-Hegglin 異常と確定した。腎不全患者，特に維持透析患者における血小板減少はよく経験するが，そのなかに本症例のような遺伝性疾患が見過ごされている可能性がある。MYH9 異常症に対する特異的な治療法は存在しないが，不必要な治療を避けるという観点からも，維持透析患者における血小板減少症の鑑別疾患の一つとして考慮すべき疾患群と考えられた。

A 70-year-old woman was admitted to our hospital for repair of vascular access for maintenance hemodialysis. She had been undergoing the maintenance hemodialysis for 20 years, however, her underlying renal disease had not been identified. The laboratory data on admission revealed marked thrombocytopenia with giant platelets and a Dohle body-like cytoplasmic inclusion body in granulocytes. The same hematological abnormalities were also detected in the peripheral blood smear of her daughter. We suspected hereditary macrothrombocytopenia and performed gene analysis of the MYH9 gene that encodes the nonmuscle myosin heavy chain-II A (NMMHC-II A). Mutational analysis showed the heterozygous mutation, c. 1841 G>A, in exon 38 of the MYH9 gene (E1841K). We further examined intracellular NMMHC-II A localization in granulocytes by immunofluorescent analysis. The results revealed that one or two NMMHC-II A-positive granules were observed in neutrophils, whereas these granules were not detected in the granulocytes of normal healthy volunteers. From these analyses, we diagnosed her disease as MYH9 disorder, especially as a May-Hegglin abnormality.

Thrombocytopenia is sometimes observed in maintenance hemodialysis patients. To avoid inappropriate medical intervention for the thrombocytopenia, MYH9 disorders should be differentiated.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 195-199.

Key words : May-Hegglin abnormality, macrothrombocytopenia, MYH9 disorders, nonmuscle myosin heavy chain-II A, hemodialysis patient

はじめに

May Hegglin 異常は血小板減少症、巨大血小板、顆粒球内 Dohle 様小体封入体という 3 つの臨床所見を特徴とする常染色体優性の遺伝性疾患である。近年、ポジショナルクローニングにより疾患の原因遺伝子は 22 番染色体の長腕に存在する MYH9 遺伝子の変異によることが明らかになった¹⁻³⁾。また前述の 3 徴候に加え、腎炎や難聴といった Alport 様症状を呈する Fechtner 症候群や Epstein 症候群などの亜病型があり、これらも同じ遺伝子の異常に起因することから、これらの疾患群は MYH9 異常症として包括されている⁴⁾。同遺伝子は A 型細胞性ミオシン重鎖(nonmuscle myosin heavy chain- II A : NMMHC- II A)をコードしている。NMMHC- II A は 1,960 個のアミノ酸から成る分子量 226 kDa の蛋白で、血球系では顆粒球や巨核球に、腎臓内では糸球体上皮細胞に発現している^{5,6)}。同蛋白はアクチン結合部位や ATPase 活性を持つ球状の頭部と尾部から構成され、細胞の形態や極性の形成、細胞内輸送などにかかわっている⁷⁾。

今回われわれは、血小板減少症を伴う維持血液透析患者に対し、遺伝子検査、免疫蛍光染色を施行し MYH9 異常症と診断した 1 例を経験した。稀な疾患ではあるが、遺伝性血小板減少症を呈するだけでなく、腎機能障害を伴うことがある疾患群であり、腎疾患にかかわる医療者は念頭に置く必要があると考え報告する。

症 例

症例は 70 歳の女性で、20 年前に原疾患不明の末期腎不全に対し維持血液透析が導入された。紹介時は維持血液透析を週 3 回、1 回 4 時間施行されており、バスキュラアクセストラブルにて公立南丹病院に紹介され入院した。既往歴として、出産時に血小板減少を指摘されたことがあるが、特に精査はされていない。また HCV 抗体は陽性であるが、血液検査で肝酵素の上昇はなく、腹部超音波でも慢性肝炎や肝硬変の所見は認めず、C 型肝炎の活動性は低いと考えられた。家族歴として、長女が血小板減少症で他院に通院中で、また詳細は不明であるが、母と母方の叔父が腎不全を指摘されている。来院時の投薬内容は、経口薬としてアスピリン、シロスタゾール、オメプラゾールを、透析時の静注薬としてエポエチンアルファを投与されており、薬剤の内容に大きな変更はない。

身体所見として、紫斑などはなく、老人性難聴に特徴的

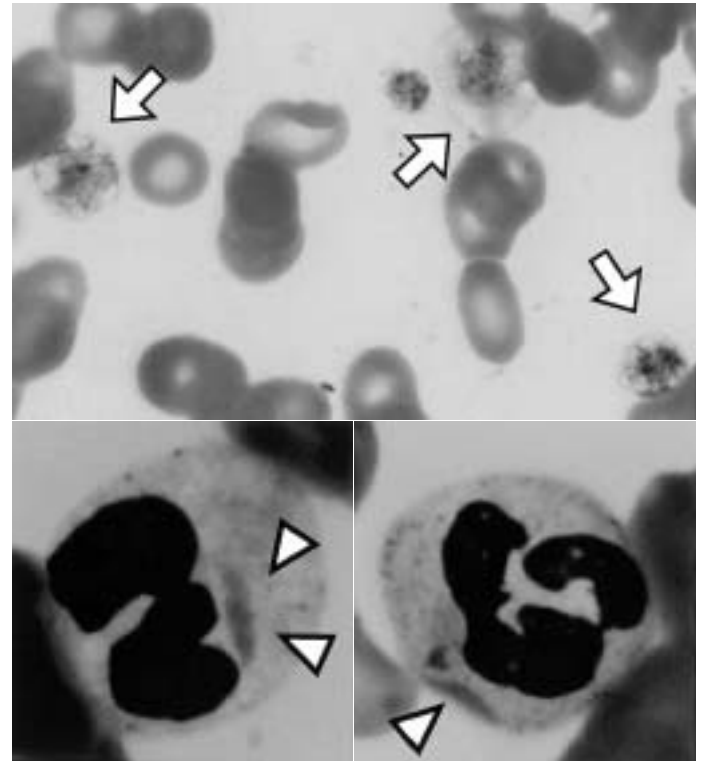


Fig. 1. Examination of a peripheral blood smear

- a : Giant platelets (arrows) as large as red blood cells are observed.
 b : Blue-stained inclusion bodies in granulocytes (arrowheads) are observed with May-Giemza staining.

な高音域の障害を中心とした両側性の感音性難聴を認めた。血液検査所見では、腎性貧血に加え、血小板数が $4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低下していた。末梢血塗抹標本にて、赤血球と同程度の大きさの巨大血小板 (Fig. 1a)、および May-Giemza 染色にて淡青色に染色される顆粒球内封入体を認めた (Fig. 1b)。各種凝固検査は正常で、出血時間の延長も認めなかった。なお、同様の所見が長女の末梢血血液検査においても認められた。

巨大血小板を伴う血小板減少をきたす遺伝性疾患として MYH9 異常症を疑い、患者の同意を得て遺伝子検査を行った。そこでは MYH9 遺伝子のエクソン 38、コドン 1841 において、正常では GAG である配列が、本症例では GAG と AAG に変異したヘテロ接合体となっており、MYH9 異常症と診断された (Fig. 2)。加えて、抗 NMMHC- II A 抗体を用いた免疫蛍光染色を行ったところ、NMMHC- II A 蛋白は、顆粒球細胞内において 1, 2 個の大型の紡錘形を形成するように局在しており、それらが明瞭に染色される局在パターンであることがわかった (Fig. 3b)。これは MYH9 異常症のなかでも古典的 May-Hegglin

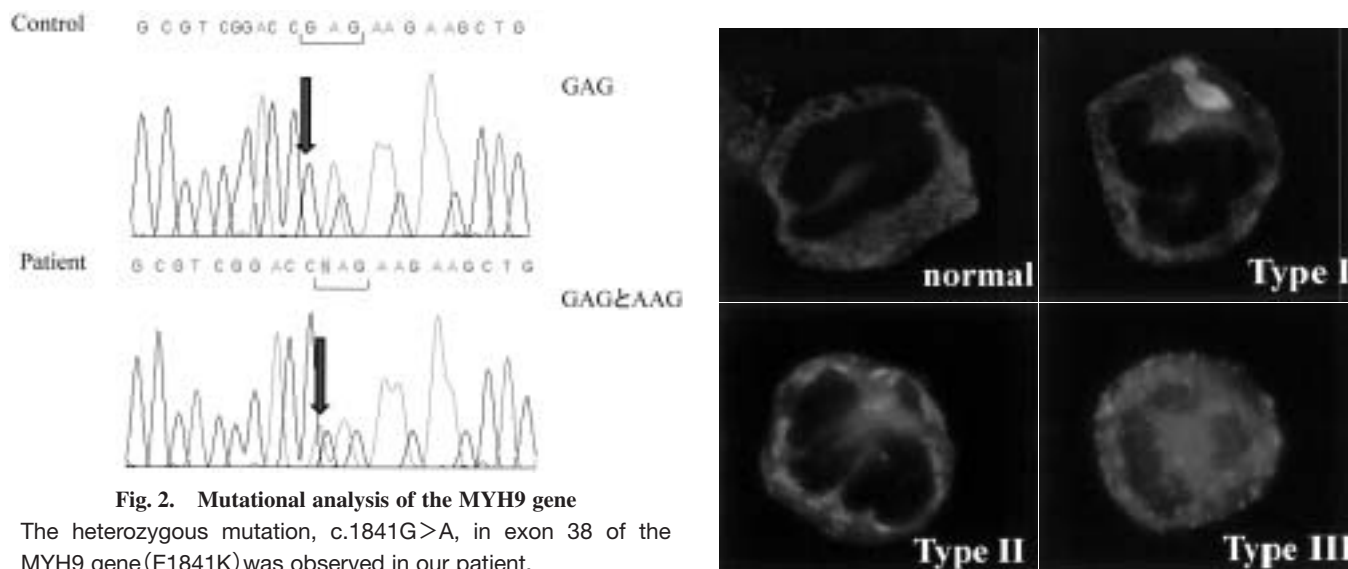
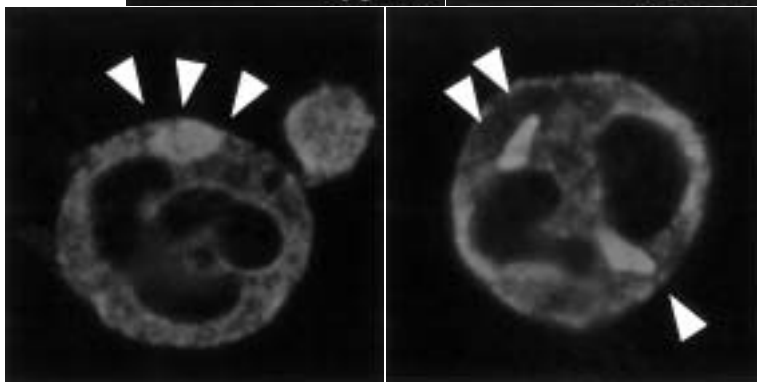


Fig. 2. Mutational analysis of the MYH9 gene

The heterozygous mutation, c.1841G>A, in exon 38 of the MYH9 gene (E1841K) was observed in our patient.

Fig. 3. Immunofluorescent analysis of granulocytes using anti-NMMHC-IIA antibody

- a : Localization patterns of NMMHC-IIA in MYH9 disorders were classified into three groups according to the number, size and shapes of immunofluorescence positive granules.
- b : In our patient, the accumulation of one or two granular NMMHC-IIA in neutrophils was observed, which was compatible with type I accumulation.



異常と呼ばれるものに見られるものであった。

抗血小板抗体や PA-IgG に異常は認めず、本症例では行わなかったが、同様の疾患と考えられる長女に行った骨髄検査では血小板減少をきたす器質的な疾患は指摘されなかった。出血傾向も明らかではなく、血小板数も 3~4 万/ μ L 程度で安定していたため、血小板輸血も行わず、現在も無治療で経過観察中である。なお長女の血液尿所見に関しては、尿蛋白、尿潜血とも +/- 程度で著変なく経過している。

考 察

近年、MYH9 の遺伝子多型がアフリカ系アメリカ人における孤発性の巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の発症頻度の上昇に寄与している可能性が示唆されており、注目されている⁸⁾。MYH9 異常症においても、Fechtner 症候群、Epstein 症候群では腎障害を併発する⁶⁾。しかしながら、これらの MYH9 遺伝子の異常がどのように腎障害の発症に

寄与しているのかは不明である。Ghiggeri らは Fechtner 症候群の 2 症例の腎病変について検討を行い、顕微鏡では異常を認めないものの、電顕では上皮細胞の基底膜からの剥離やスリット膜の消失を認めるとしている⁵⁾。最近では、Sekine らが Epstein 症候群の腎病変を 1 例報告しており、顕微鏡では FSGS を呈し、さらに抗 NMMHC-IIA 抗体を用いた免疫染色では、健常コントロールに比し糸球体上皮細胞においてその発現が低下していることを示している⁹⁾。上記の報告から、MYH9 異常症における腎障害は糸球体上皮細胞障害を介して生じていると推察される。

MYH9 遺伝子は 40 のエクソンから構成され、その変異はエクソン 1, 16, 26, 30, 38, 40 に集中し、なかでも D1424, E1841, R1933 などの特定のコードンがホットスポットになっている⁴⁾。一方で、臨床的には巨大血小板性血小板減少症、顆粒球内封入体という May-Hegglin 異常の 3 兆候に加え、白内障、難聴、腎機能障害といった Alport 症状の有無で臨床的に 4 つの症候群に分類されている (Table)。これらの疾患表現型と MYH9 遺伝子異常部位との間には一義

Table. Clinical and hematopathological classification of MYH9 disorders

	macro- thrombocytopenia	granulocyte inclusion body	Alport-like symptoms*	NMMHC- II A localization
Classical May-Hegglin abnormality	+	+	-	Type I
Sebastian syndrome	+	+	-	Type II
Fechtner syndrome	+	+	+	Type II
Epstein syndrome	+	-	+	Type III

* Nephritis, cataract and sensorineural hearing loss

的関連性は認めないとされ、4 症候群の鑑別はときに困難である^{4,5)}。しかし近年、抗 NMMHC- II A 抗体による免疫蛍光染色を行うことで、同分子の局在パターンの違いにより 4 症候群が分類されるようになった (Fig. 3a)^{10,11)}。正常な場合は細胞質全体にびまん性に NMMHC- II A が存在していることが示されている。一方で MYH9 異常症では、同分子が結節状に染色され、その数、大きさにより 3 群に分類される。I 型は細胞質に 1~2 個存在する封入体が大型の紡錘形に明瞭に染色され、これは古典的 May-Hegglin 異常に相当する。II 型から III 型になるにつれ結節は小さくなり、その数を増す (Fig. 3a)。本症例は I 型を呈しており (Fig. 3b)、古典的 May-Hegglin 異常と診断した。これは Alport 症状を欠く病型、すなわち腎障害を伴わない病型であるため、本症例での末期腎不全に至った原疾患としての MYH9 異常症の関与は否定的であった。また同様に、難聴に関しても本疾患の関与は否定的であった。

維持血液透析患者における血小板数は健常者に比し低下しており、透析期間が長期化するほど減少することが示されている¹²⁾。加えて、HCV 抗体陽性の維持血液透析患者は陰性の患者と比して血小板減少症の頻度がより高いことが示されている¹²⁾。血小板減少の原因として健常人と同様のものに加え、維持血液透析患者では透析による血小板の機械的な破壊や、透析膜への固着、ヘパリン起因性血小板減少症などが特有の原因としてあげられる¹³⁾。本症例では MYH9 異常症による血小板減少症の存在は明らかであるが、それに加えて長年の透析歴、HCV 抗体が陽性であることも関与している可能性が考えられた。また、わが国の維持血液透析患者での検討では、透析開始前の血小板数が 10 万/ μ L 以下の症例では 15~20 万/ μ L の症例に比し 2.1 倍と有意に死亡率が高いことが示されており¹⁴⁾、本症例でも注意深い経過観察が必要と考えられる。また、MYH9 異常症は特発性血小板減少性紫斑病と診断され、副腎皮質ステロイドを代表とする薬剤の投与が行われている症例も多いと考えられる。遺伝子検査は行っていないが、本症例の

長女も顆粒球内封入体、巨大血小板性血小板減少の存在から MYH9 異常症と考えられるが、特発性血小板減少症と診断され経過観察中であった。MYH9 異常症に対する特異的な治療法は存在しないが、不必要な治療を避けるという観点からも、診断意義は大きいと考えられる。原因不明の血小板減少を認めた際は、本疾患も念頭に置き、末梢血塗抹標本を慎重に観察することが重要であると考えられた。

結 語

MYH9 異常症のなかで、古典的 May-Hegglin 異常を合併した維持血液透析患者の 1 例を経験した。MYH9 異常症は、維持透析患者における血小板減少症の鑑別疾患の一つとして考慮すべき疾患群と考えられた。

謝 辞

本疾患の診断は SRL・ラボ・クリエイトの栗山陽子氏、田中健氏の優れた洞察力によるものである。また、遺伝子解析、NMMHC- II A の免疫染色は国立病院機構名古屋医療センター、臨床研究センター高度診断研究部、分子診断研究室の國島伸治先生に行っていただいた。誌面を借りて厚く御礼申し上げます。

利益相反：申告すべきものなし

文 献

1. Kunishima S, Kojima T, Tanaka T, Kamiya T, Ozawa K, Nakamura Y, Saito H. Mapping of a gene for May-Hegglin anomaly to chromosome 22q. *Hum Genet* 1999 ; 105 : 379-383.
2. Kelley MJ, Jawien W, Lin A, Hoffmeister K, Pugh EW, Doheny KF, Korczak JF. Autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions (May-Hegglin anomaly) is linked to chromosome 22q12-13. *Hum Genet* 2000 ; 106 : 557-564.
3. Martignetti JA, Heath KE, Harris J, Bizzaro N, Savoia A, Balduini CL, Desnick RJ. The gene for May-Hegglin anomaly localizes to a <1-Mb region on chromosome 22q12.3-13.1. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 1449-1454.
4. 國島伸治. MYH9 異常症：分類と分子病態. 日本血栓止血

- 学会誌 2003 ; 14 : 487-494.
5. Ghiggeri GM, Caridi G, Magrini U, Sessa A, Savoia A, Seri M, Pecci A, Romagnoli R, Gangarossa S, Noris P, Sartore S, Necchi V, Ravazzolo R, Balduini CL. Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin II A (Fechtner syndrome). *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 95-104.
 6. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grunfeld JP, Gubler MC, Antignac C, Heidet L. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain II A in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 65-74.
 7. Sellers JR. Myosins : a diverse superfamily. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1496 : 3-22.
 8. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Briggs W, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkler CA. MYH9 is a major effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1175-1840.
 9. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 207-214.
 10. Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Sako M, Kimura F, Jo EK, Inoue C, Kamiya T, Saito H. Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders : association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest* 2003 ; 83 : 115-122.
 11. Kunishima S, Kojima T, Matsushita T, Tanaka T, Tsurusawa M, Furukawa Y, Nakamura Y, Okamura T, Amemiya N, Nakayama T, Kamiya T, Saito H. Mutations in the NMMHC-A gene cause autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions (May-Hegglin anomaly/Sebastian syndrome). *Blood* 2001 ; 97 : 1147-1149.
 12. 岩本祐介, 安藤 稔, 土屋 健, 二瓶 宏. 透析患者の血小板減少症の解析. *日腎会誌* 1999 ; 41 : 712-718.
 13. 柏木哲也, 松信精一, 飯野靖彦. 血小板減少症. *腎と透析* 2000 ; 49 臨時増刊号 : 708-709.
 14. 中井 滋, 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 北岡建樹, 篠田俊雄, 山崎親雄, 坂井瑠実, 大森浩之, 守田 治, 井関邦敏, 久保和雄, 田部井薫, 政金生人, 伏見清秀, 和田篤志, 三和奈緒子, 秋葉 隆. わが国の慢性透析療法の実況(2000年12月31日現在). *日本透析医会誌* 2002 ; 35 : 1-28.