



May-Hegglin異常合併妊娠の一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): Thrombocytopenia, MYH9-Related Disorders, Postpartum Hemorrhage 作成者: 熊澤, 理紗, 水野, 薫子, 南波, 美沙, 米澤, 真澄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003518

May-Hegglin 異常合併妊娠の一例

A case of pregnancy complicated with May-Hegglin anomaly

静岡市立静岡病院 産婦人科

熊澤理紗、水野薫子、南波美沙、米澤真澄

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka City Shizuoka hospital

Risa KUMAZAWA, Kaoruko MIZUNO, Misa NAMBA, Masumi YONEZAWA

Key words : Thrombocytopenia, MYH9-Related Disorders, Postpartum Hemorrhage

〈概要〉

May-Hegglin 異常は血小板減少症、巨大血小板、および顆粒球封入体を特徴とする稀な常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。今回我々は、May-Hegglin 異常合併妊娠の一例を経験した。患者は 29 歳の初産婦で、4 歳時より特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP) として経過観察されていた。自然妊娠し、13 週 2 日、当科初診となった。初診時の血小板数は $4.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。当院血液内科では、家族歴に実父の血小板減少があることから May-Hegglin 異常を疑い、塗抹標本で巨大血小板と顆粒球封入体を認めたため May-Hegglin 異常と診断した。血小板数は 20 週の時点で $2.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで減少したが、以降は上昇し 36 週時には $12.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。38 週 2 日、健診で羊水過少のため termination の方針とし、38 週 3 日、誘発頭位分娩に至った。分娩時出血量は 275g であった。児にも血小板減少 ($6.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、巨大血小板、顆粒球封入体を認め、May-Hegglin 異常と診断された。May-Hegglin 異常合併妊娠の管理では、①母児の出血リスク評価、出血対策、②児の Alport 症状 (腎炎、難聴、白内障) 合併

の可能性を念頭に置くこと、③妊産婦、家族への情報提供 の 3 点が重要である。

<Abstract>

May-Hegglin anomaly is a rare autosomal dominant disorder characterized by thrombocytopenia, giant platelets, and granulocyte inclusions. We experienced a patient whose pregnancy was complicated by May-Hegglin anomaly. The patient was a primipara 29 years of age with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) which had been diagnosed when she was 4 years old. She conceived naturally and visited our department at 13 weeks and 2 days of pregnancy. At the first visit, the platelet count was $4.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$. At the hematology department of our hospital, May-Hegglin anomaly was suspected based on family history; her father also had thrombocytopenia. Giant platelets and granulocyte inclusions were identified by smear preparation and May-Hegglin anomaly was thus diagnosed. The platelet count decreased to $2.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ at 20 weeks

but then rose thereafter to $12.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ at 36 weeks. At 38 weeks and 2 days, examination revealed oligohydramnios, and we thus decided to induce labor. The patient delivered in cephalic presentation after induction of labor at 38 weeks and 3 days. The intrapartum hemorrhage was 275 g. Thrombocytopenia ($6.4 \times 10^4/\mu\text{L}$), giant platelets, and granulocyte inclusions were observed in the child, confirming a diagnosis of May-Hegglin anomaly. In managing women whose pregnancy is complicated by May-Hegglin anomaly, the following three issues are important: (1) Evaluation of hemorrhage risk and measures against hemorrhage in both the mother and the child, (2) Paying close attention to whether the child's course is complicated by Alport symptoms (nephritis, hearing impairment, and cataract), and (3) Providing accurate and useful information to expectant mothers and their families.

〈緒言〉

May-Hegglin 異常は、顆粒球封入体、巨大血小板、血小板減少症を特徴とする先天性巨大血小板症である。常染色体優性遺伝形式をとるが、30%は孤発例ともいわれている¹⁾。原因遺伝子は、非筋ミオシン重鎖IIA (non-muscle myosin heavy chain-II A; NMMHC-II A) をコードする MYH9 遺伝子であることが同定されている^{2~4)}。顆粒球封入体の有無やその形態、および Alport 症状合併の有無により分類される Sebastian 症候群、Fechtner 症候群、Epstein 症候群などの類縁疾患も MYH9 が原因遺伝子で

あることが判明している^{1, 2, 5)}。しかしこれらの MYH9 異常症は稀な疾患であるため、その妊娠・分娩経過についての報告は非常に少ない。今回、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP) として管理されていた患者が、妊娠中に初めて May-Hegglin 異常と診断された例を経験した。その妊娠・分娩経過について報告する。

〈症例〉

患者は 29 歳の初産婦で、家族歴として実父の血小板減少を指摘されていた。4 歳から ITP として近医で経過観察されていた。血小板数は $4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 程度で経過しておりステロイド投与などの治療は行われていなかった。歯肉出血や過多月経などの出血症状も認めていなかった。難聴、腎炎、白内障の既往はなかった。

今回無月経を主訴に前医を受診し、妊娠と診断された。妊娠 13 週 2 日、帰省分娩のため当科へ紹介となった。初診時、血小板数 $4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ と減少を認めた。超音波検査では児成長は週数相当であり、特記すべき異常所見は認められなかった。当院血液内科へ紹介し、さらに詳細な血液検査が行われた。血小板減少とともに PAIgG の上昇があり、ITP としても矛盾しない所見であった。補体の低下や抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体などの上昇はなく、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) や抗リン脂質抗体症候群の合併は否定的であった (表 1)。

AST	17	U/L	T-Bil	0.5	mg/dL
ALT	19	U/L	T.Chol	187	mg/dL
ALP	165	U/L	TG	123	mg/dL
CHE	206	U/L	BS	73	g/dL
LDH	142	U/L	PT-INR	1.00	
CK	35	U/L	APTT-S	26.6	sec
LAP	86	U/L	Fib	366.5	mg/dL
γ-GTP	16	U/L	D-dimer	1.0	Mg/dL
AMY	102	U/L	WBC	6100	/μL
BUN	5.9	mg/dL	RBC	401	10 ⁴ /μL
Cre	0.46	mg/dL	Hb	12.0	g/dL
UA	3.4	mg/dL	HT	36.5	%
TP	6.1	g/dL	PLT	3.9	10 ⁴ /μL
Alb	3.5	g/dL	網赤血球数	20.5	
C3	112	mg/dL	PA IgG	33.3	
C4	19.7	mg/dL	抗核抗体	<40	
CRP	0.06	mg/dL	抗DNA抗体	<=1.7	
Na	137	mmol/L	抗CLβ2	<1.3	
K	3.8	mmol/L	抗RNP抗体	(-)	
Cl	106	mmol/L	H.ピロリIgG抗体	(-)	
Ca	8.7	mg/dL			

表 1. 血液検査所見 (妊娠 16 週 1 日)

また、血液内科では家族歴に実父の血小板減少があることから遺伝性血小板減少症を疑い、末梢血塗抹検査を行った。その結果、白血球封入体、巨大血小板がみられたため、新たに May-Hegglin 異常と診断された (図 1)。

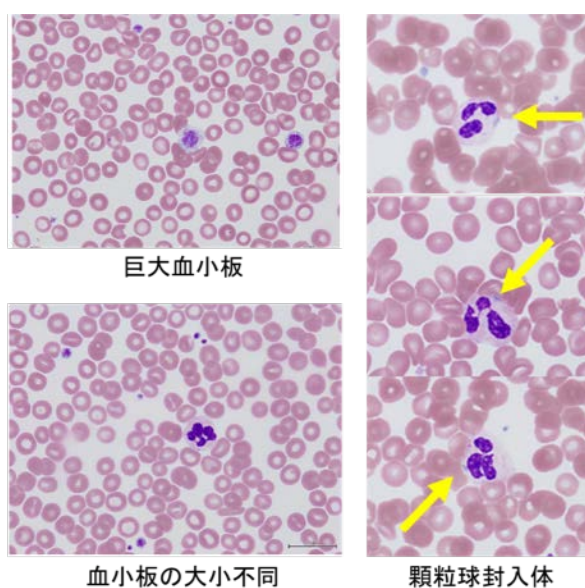


図 1. 末梢血塗抹検査所見 (妊娠 21 週 5 日)

妊娠経過中の血小板数の推移を図 2 に示す。20 週で $2.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と最低値になったものの、その後は自然回復し 38 週では $13.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。分娩時の出血に備えて、自己血 300ml を準備し経陰分娩の方針とした。妊娠 38 週 2 日、健診で羊水インデックス (Amniotic fluid index ; AFI) 4.9cm と羊水過少を認めたため termination の方針とした。メトロイリンテル 150ml を挿入し頸管拡張を行い、微弱陣痛のため PGF2α 点滴で分娩促進し、正常経陰分娩となった (3020g、女児、Apgar score 8 点 / 9 点、臍帯動脈血 pH 7.260)。分娩時の母体出血量は、分娩第 3 期 255g、第 4 期 20g と正常範囲内であった。児の血液検査では血小板数 $6.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値であり、塗抹検査で顆粒球封入体・巨大血小板も認められ、May-Hegglin 異常と診断された。児に頭蓋内出血などの臨床的出血症状はみられなかった。母児ともに経過良好のため、産褥 6 日目に退院となった。

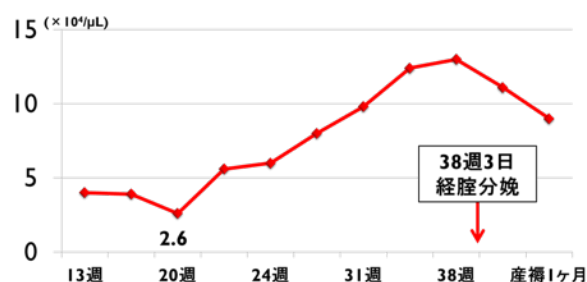


図 2. 妊娠～産褥期の血小板数の推移

〈考察〉

May-Hegglin 異常合併妊娠の管理で注意すべき点として、①母体・胎児の出血リスクと対策、②児に Alport 症状 (腎炎、難聴、白内障) を合併する可能性があること、③妊産婦、家族への情報提供の 3 点が挙げられる。

May-Hegglin 異常合併妊娠の分娩方法の決定

には、ITP 合併妊娠と同様に児の頭蓋内出血の危険性を考慮する必要がある。臍帯穿刺による胎児血小板数の測定は 1~2%の確率で胎児死亡が合併すると推定されており、利益より危険が上回るために ITP においては実施すべきでないとされている⁶⁾。また胎児頭皮からの血液採取は手技が困難であることや、血液凝固や羊水混入などによって測定値が不正確であることを理由に推奨されていない⁶⁾。このように胎児血小板数の測定が困難であり、1/2 という高確率で児に May-Hegglin 異常が出現することを考慮すると、基本的に胎児も May-Hegglin 異常であると仮定して対応すべきと考えられる。ITP では血小板数 $<5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ の新生児でも帝王切開と経膣分娩で頭蓋内出血の程度は変わらないとの報告があり、分娩方法は産科的適応によるとしている⁶⁾。May-Hegglin 異常合併妊娠では、現時点で明確な分娩方法の推奨はなく、臨床の現場では ITP と同様に児の頭蓋内出血の危険性を念頭に置きつつ、産科的適応で判断するものと思われる。

実際にどのような分娩方法が選択され、出血合併症がどれくらいの割合で起きているのか文献を検索し検討した(表 2)。医中誌での検索では、1990 年から 2016 年までに May-Hegglin 異常合併妊娠について 10 症例 13 分娩の報告がある。今回我々が経験した症例と同様に、もともと ITP として管理されていた例が 2 例認められた。妊娠中の血小板数はさまざまであるが、分娩前の血小板数が判明している 12 分娩では全例で $8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満であった。分娩様式は、およそ半数で帝王切開が行われているが、児の出血リスクを考慮し帝王切開を選択した例は 2 例のみで、その他は産科的適応によるものであった。帝王切開を実施した 7 例では全例で血

小板数 $<8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり、うち 6 例で血小板輸血が実施されていた。経膣分娩を選択した 6 例のうち 1 例が血小板数 $<5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であったが予防的血小板輸血は実施されず、胎児機能不全の際に鉗子分娩を選択していた。また分娩時には異常出血をきたしていた。幸い児に May-Hegglin 異常は認めず、新生児出血合併症はみられなかった。その他の新生児 5 人でも May-Hegglin 異常と診断されたが、出血症状を呈した例は認められなかった。

	家族歴	出血 既往	分娩前 血小板 数 (μL)	分娩方法 (適応)	分娩時 出血量	血小板 輸血	出血 合併 症	新生児 血小板 数 (μL)	新生 児 MHA	新生 児 出血 合併 症
1990.05 飯島ら	父 弟	過多 月経	5.2万	37週選択CS (※2) 全身麻酔	977ml	術前 10U	なし	正常	なし	なし
1997.11 村田ら	不明	不明	3.6万	27週緊急CS (重症妊婦高 血圧)	不明	あり	不明	不明	あり	不明
1999.01 望月ら	不明	過多 月経	4.8万	鉗子分娩 (胎児機能不 全)	780g	なし	なし	29.4万	なし	なし
2003.10 佐藤ら	父	不明	2-3万	37週選択CS (低重胎盤)	不明	術中 10U	不明	2.7万	あり	不明
2005.06 高澤ら	父	なし	≥ 5 万	39週 経膣分娩	不明	なし	なし	9.2万	あり	なし
		同上	8万	38週 経膣分娩	905ml	不明	不明	26万	不明	不明
	父 弟2人	なし (※1)	2.7万	36週緊急CS (前期破水)	800ml	術前 20U	なし	16万	あり	なし
		同上	5.6万	選択CS (既往CS)	620ml	なし	なし	20.9万	あり	なし
2012.06 小池ら	母 姉	なし (※1)	6.4万	40週 経膣分娩	612ml	なし	不明	29.6万	不明	なし
		同上	6.2万	40週 経膣分娩	190ml	なし	不明	9.6万	不明 (※4)	なし
2014.09 横尾ら	不明	不明	不明	37週選択CS (※2) 全身麻酔	異常出 血なし	あり	あり (※3)	不明	あり	なし
2015.07 深川ら	不明	不明	7.0万	39週 経膣分娩	510g	不明	なし	19万	不明	なし
2016.02 小田原ら	祖母 母	不明	< 7.0 万	37週選択CS (骨盤位) 全身麻酔	867ml	術中 10U	なし	不明	不明	不明

表 2. 本邦での May-Hegglin 異常合併妊娠に関する症例報告^{9~17)}

※1. 発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) として管理されていた例

※2. 胎児頭蓋内出血のリスクのため

※3. 膀胱子宮窩血腫

MHA : May-Hegglin anomaly, CS : 帝王切開

そこで我々は、これらの症例報告や ITP 合併妊娠の診療指針を総合し、May-Hegglin 異常合併妊娠における対応について以下のように考え

る。まず、経膣分娩では血小板数 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上を確保することが望ましい。頻回の血小板輸血は抗血小板抗体を産生するため、血小板輸血が必要と想定される症例では計画分娩とし分娩直前に輸血を実施する。また、児の頭蓋内出血の危険性から器械分娩は避けるべきである。胎児ジストレスや分娩停止による緊急帝王切開に備え、ダブルセットアップで分娩に臨むのが良い。また帝王切開の場合、区域麻酔（脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔）が可能と考えられる血小板数は $8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ とされることが多く^{6, 7)}、全身麻酔の可能性も念頭に置く必要がある。Hussein らは血小板数 ($< 8 \times 10^4 / \mu\text{L}$) の他に、過去の出血エピソードの有無を参考に予防的血小板輸血を行うか否かの判断することを推奨している⁸⁾。母体の出血リスクの評価は血小板数だけでなく、既往歴や産科合併症の有無に基づいて総合的に判断する必要がある。

前述のように、May-Hegglin 異常の原因遺伝子は非筋ミオシン重鎖 II A (NMMHC-II A) をコードする MYH9 である。従来は類縁疾患と考えられていた他の先天性巨大血小板性血小板減少症 (Sebastian 症候群、Fechtner 症候群、Epstein 症候群) の原因も MYH9 異常であることが判明し、包括した MYH9 異常症が提唱されている¹⁸⁾。いずれの症候群も巨核球の分化、増殖、成熟の各段階は正常であり、血小板放出と血小板成熟の段階で異常をきたす。血小板産生時、骨髓組織中の巨核球は多数の細胞突起を伸展させ類洞血管内へ新生血小板を放出する¹⁹⁾。この細胞突起は胞体突起 (Proplatelet) と呼ばれる。Proplatelet は微小管の伸長により形成され、微小管は Proplatelet として放出された後の正常大血小板への血小板成熟や血小板複製にもはたらく。Proplatelet 形成と進展、

分岐にはアクチン細胞骨格の再構成が関与し、アクチン線維の伸長にはミオシンが関わる²⁰⁾。通常、未成熟巨核球からの血小板放出はミオシン II A により抑制されているが、MYH9 異常症では負の制御が解かれ、巨核球が十分に成熟する以前に proplatelet が形成される結果、血小板減少をきたす^{3, 20)}。

MYH9 異常症で注意すべき点は、遺伝子変異の部位により血小板減少や Alport 症状の重症度、合併頻度が異なるということである²⁾。具体的には MYH9 頭部変異では血小板減少症が重症化しやすく、Alport 症状の合併頻度も高い。これに対して尾部変異ではこれらの症状は軽症であることが多く^{3, 6, 21)}、変異部位の特定により予後を推定できる可能性がある (図 3)。

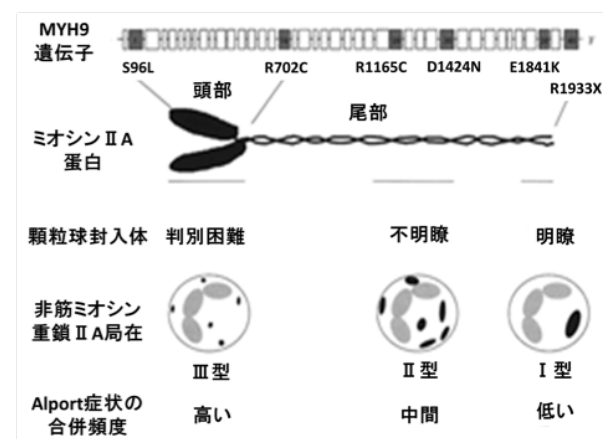


図 3. MYH9 遺伝子変異の部位による、非筋ミオシン重鎖 II A 蛋白および Alport 症状合併頻度の違い¹⁾より改変

変異部位の特定には遺伝子診断が必要であるが、塗抹標本の免疫蛍光染色で NMMHC-II A の局在をみることによっても変異部位の推定が可能である。正常顆粒球では NMMHC-II A 蛋白は細胞質にびまん性に存在するが、MYH9 異常症では NMMHC-II A 蛋白は封入体と同様の形態で存在する^{1, 5)}。MYH9 頭部変異では小型で不明瞭な

NMMHC-II A/封入体を形成し、尾部変異では大型で明瞭な NMMHC-II A/封入体を形成する¹⁾。免疫蛍光染色は遺伝子検査と比較し簡便であり、保存された塗抹標本上でも施行することができるため非常に有用である。

妊娠中に May-Hegglin 異常と診断された場合、妊産婦・家族へ遺伝形式をふまえた情報提供が必要である。出生時は血液学的異常のみであっても、学童期以降に Alport 症状が出現する例も報告されており⁵⁾、予後の説明の際に留意すべきである。

また May-Hegglin 異常では ITP として管理されていた例が散見される^{13, 14, 22)}。難治性 ITP として脾摘やガンマグロブリン投与などが行われている例も存在する^{8, 22)}。妊婦に血小板減少症を認めた場合、我々産婦人科医は一般的に妊娠性血小板減少症や ITP を想起するが、その他の疾患の可能性も考慮して家族歴を含む詳細な問診を行うことを忘れてはならない。

〈結論〉

May-Hegglin 異常合併妊娠では、母児の出血リスクを的確に判断し分娩管理を行うことが重要である。また児に Alport 症状が合併する可能性や遺伝形式について、妊婦とその家族に十分な情報提供を行う必要がある。

本論文の内容は、平成 30 年度静岡産科婦人科学会春季学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) 國島伸治. 先天性巨大血小板症の鑑別診断. 日小児血がん会誌 2012 ; 49 : 382-386
- 2) Seri M, Cusano R, Gangarossa S, et al. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. Nat Genet 2000 ; 26 : 103-105
- 3) Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, et al. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. Nat Genet 2000; 26: 106-108
- 4) Kunishima S, Kojima T, Tanaka T, et al. Mutations in the NMMHC-II A gene cause autosomal dominant macrothrombocytopenia with leucocyte inclusions (May-Hegglin anomaly /Sebastian syndrome). Blood 2001; 97: 1147-1149
- 5) 國島伸治. 【血小板の異常を正しく診断するために】 MYH9 異常症と、その他の先天性血小板減少症. 臨検 2017 ; 61 : 152-156
- 6) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 他. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨血 2014 ; 55 : 934-947
- 7) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol. 2003; 120: 574-596
- 8) Hussein BA, Gomez K, Kardir RA. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a

- systematic review. Blood Coagul Fibrinolysis 2013; 24: 554-561
- 9) 飯島宙, 鈴木廉三郎, 佐藤泉, 他. May-Hegglin anomaly 合併妊娠の一例. 日産婦
関東連会報 1990; 51: 192-193
- 10) 飯島宙, 鈴木廉三郎, 佐藤泉, 他. May-
hegglin anomaly 合併妊娠の一例. 周産期
医 1991; 21: 145-149
- 11) 村田卓也, 木村晃子, 下屋浩一郎, 他.
May-Hegglin 異常、肝硬変および Sjögren
症候群を合併した妊娠の 1 症例. 産婦の進
歩 1997; 49: 719
- 12) 望月久美, 近藤芳仁, 宮城悦子, 他. May
Hegglin anomaly 合併妊娠の一例. 日産婦
神奈川会誌 1999; 35: 148-152
- 13) 高澤環志, 渡辺尚, 外島正樹, 他. May-
Hegglin anomaly 合併妊娠の 2 例. 栃木産
婦医報 2005; 32: 161-164
- 14) 小池奈月, 佐道俊幸, 植栗千陽, 他. May-
Hegglin 異常合併妊娠の一例. 日産婦新生
児血会誌 2012; 22: 55-56
- 15) 横尾朋和, 石田真奈子, 森川香子, 他. メ
イ・ヘグリン異常合併妊娠の一例. 新潟産
婦会誌 2014; 109: 113
- 16) 深川真弓, 坂本宜隆, 田崎慎吾, 他. May-
Hegglin anomaly 合併妊娠の 1 例. 福岡産
婦会誌 2015; 39: 72
- 17) 小田原圭, 松浦玲, 山下有加, 他. 当院で
経験した May-Hegglin 異常症合併妊娠の一
例. 日産婦会誌 2016; 68: 950
- 18) 齋藤英彦, 國島伸治. May-Hegglin
anomaly ～白血球封入体から全身疾患へ展
開～ 血液フロンティア 2013; 23: 106-113
- 19) 國島伸治. 特集 巨核球造血と血小板產生
の新知見. (序) 血小板はどのように生ま
れ寿命を迎えるのか. 血液フロンティア
2017; 27: 799-802
- 20) 國島伸治. 特集 血小板の誕生と死. 血小
板造血関連遺伝子の異常に基づく疾患. 日
血栓止血会誌 2016; 27: 538-546
- 21) 金子誠. May-Hegglin 異常. 検と技 2015;
43(10): 1076-1077
- 22) 北條江美子, 中村則子, 青田重男, 他.
May-Hegglin anomaly の一例. 埼臨技会誌
1995; 42: 262-268