

## 症例報告

### Myeloperoxidase 部分欠損症の 1 新生児例

奈良県立奈良病院新生児集中治療室

辰 巳 公 平, 西久保 敏 也, 釜 本 智 之,  
坂 東 由 香, 内 田 優 美 子

奈良県立奈良病院小児科

西 野 正 人

奈良県立奈良病院中央検査室

梅 木 弥 生

国立感染症研究所遺伝子資源室

亀 岡 洋 祐, 伊 東 玲 子

国立感染症研究所生物活性物質部

鈴 木 和 男

### AN INFANT WITH PARTIAL MYELOPEROXIDASE DEFICIENCY

KOHEI TATSUMI, TOSHIYA NISHIKUBO, TOMOYUKI KAMAMOTO,

YUKA BANDO and YUMIKO UCHIDA

*Neonatal Intensive Care Unit, Nara Prefectural Nara Hospital*

MASATO NISHINO

*Department of Pediatrics, Nara Prefectural Nara Hospital*

YAYOI UMEKI

*Division of Central Clinical Laboratory, Nara Prefectural Nara Hospital*

YOSUKE KAMEOKA and REIKO ITOH

*Division of Genetic Resources, National Institute of Infectious Diseases*

KAZUO SUZUKI

*Department of Bioactive Molecules, National Institute of Infectious Diseases*

Received June 22, 2005

**Abstract** : We encountered an infant with partial myeloperoxidase deficiency detected with an automatic peripheral blood analyzer, Technicon H series.

A male neonate was admitted to our Neonatal Intensive Care Unit due to respiratory disturbance and low birth weight. An automatic peripheral blood analyzer, Technicon H, showed partial myeloperoxidase deficiency, and blood findings were abnormal. However, there were no apparent infectious diseases during hospitalization. Genomic analyses of the MPO coding region of the patient and his family showed normal expression of MPO mRNA, and there was no mutation of MPO cDNA detected by the direct sequence analysis.

It was determined that MPO mRNA of the patient and family members were transcribed normally.

These findings suggest that manifestation of partial MPO deficiency in this patient was caused by some mechanisms other than the mutation of the MPO coding region.

**Key words** : myeloperoxidase deficiency, Technicon H series, infant, genomic analysis

## 緒 言

Myeloperoxidase(MPO)は、好中球および単球のazurophilic granule(一次顆粒)に存在する塩基性ライソソーム酵素の1つで、好中球の酵素依存性殺菌系で重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。MPO欠損症は、MPO活性が著減あるいは欠損している疾患で、近年、Peroxidase染色を用いた自動白血球分類機の普及に伴って、発見されることが多い<sup>2)</sup>。今回我々は、Technicon Hシリーズによる自動末梢血分析装置で発見されたMPO部分欠損症の1新生児例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：Y. K., 男児

主訴：呼吸障害，低出生体重

家族歴：同胞3名中第3子。他に特記する事なし。

妊娠分娩歴：母体33歳，2経産婦。在胎31週6日，切迫早産のため近医より緊急母体搬送され入院となる。

tocolysisに反応なく同日経膈分娩で出生となる。出生体重1678g, Apgar score1分値6点, 5分値9点。陥没呼吸が著明であったため気管内挿管のうえNICU入院となる。入院時現症：身長42.2cm, 頭位30.4cm。体温38.3℃。

心拍数175回/分, 呼吸数30回/分, 血圧75/32mmHg。全身状態；良。皮膚；色調正常。四肢末端にチアノーゼなし。頭部；大泉門膨隆なし。顔部；正常。胸部；胸郭正常，陥没呼吸あり。肺野清，心雑音なし。腹部；膨満なし。肝脾触知せず。合併奇形なし。

入院後の経過：入院時検査所見を表に示す(Table1)。入

院時の胸部X線検査で網状顆粒状陰影を認め呼吸窮迫症候群と診断。そのため，直ちに人工肺サーファクタントを投与したところ呼吸状態はすみやかに改善した。日齢1，ミルク開始。日齢2に抜管するも，無呼吸発作が出現したためネオフィリンと経鼻式陽圧換気療法を開始したところ，症状の消失を見た。日齢4，経鼻式陽圧換気療法中止。日齢12，点滴抜去。日齢19コット移床。日齢34，ネオフィリン中止。その後の経過は順調で，日齢47，小児科転棟した。その後も哺乳や体重増加は良好で，日齢66，退院した。

なお，Technicon Hシリーズ自動末梢血分析装置による末梢血血液検査で，出生時よりMPO部分欠損が指摘されていたが(Fig. 1, Fig. 2)，入院経過中に感染症を示唆する臨床症状や血液検査異常所見は認めなかった。また，入院中に施行した好中球機能検査では，好中球貪食能70.1%，好中球殺菌能90.3%，MPO活性10%であった。また，父母にインフォームドコンセントを得た後，父母および同胞の末梢血血液検査を施行したが，MPO欠損は認められなかった(Fig. 3)。また，父母に遺伝カウンセリングを行った後に，MPO欠損患者およびその家族のMPO遺伝子領域の解析を施行した。

解析方法は，単球画分を分離後，Total RNAを分離し，RT-PCRによりMPOcDNAを得，配列解析を行った。同時にゲノムDNAよりコード域の配列解析を行い確認した。

## 結 果

本患者，家族の単球画分のRNAから得られたMPO

Table 1. Laboratory data on admission

| Peripheral blood  |       |                           | Immunology             |     |       |
|---|-------|---------------------------|------------------------|-----|-------|
| RBC   | 324   | $\times 10^4/\mu\text{L}$ | CRP                    | 0   | mg/dL |
| Hb.   | 13.1  | g/dL                      | <b>Blood chemistry</b> |     |       |
| Ht.   | 39.5  | %                         | T-Bil.                 | 1.8 | mg/dL |
| Plt.  | 14.1  | $\times 10^4/\mu\text{L}$ | D-Bil.                 | 0.3 | mg/dL |
| WBC   | 7000  | $/\mu\text{L}$            | AST                    | 16  | IU/L  |
| Stab.   | 2     |                           | ALT                    | 4   | IU/L  |
| Seg.  | 54    |                           | LDH                    | 217 | IU/L  |
| Eos.  | 0     |                           | CK                     | 211 | IU/L  |
| Bas.  | 0     |                           | ALP                    | 467 | IU/L  |
| Lym.  | 39    |                           | BS                     | 105 | mg/dL |
| Mon.  | 5     |                           | T.P.                   | 3   | g/dL  |
| A-Lym.  | 0     |                           | Alb                    | 2.1 | g/dL  |
| Ret.  | 7.2   | %                         | BUN                    | 5.4 | mg/dL |
| <b>Blood gas analysis</b>                               |       |                           | Cr.                    | 0.5 | mg/dL |
| pH  | 7.329 |                           | Na                     | 138 | mEq/L |
| PCO <sub>2</sub>  | 40.3  | mmHg                      | K                      | 3.8 | mEq/L |
| PO <sub>2</sub>   | 45.4  | mmHg                      | Cl                     | 106 | mEq/L |
| HCO <sub>3</sub>  | 20.7  | mM/L                      | Ca                     | 9   | mg/dL |
| BE  | -4.8  | mM/L                      | IP                     | 3.7 | mg/d  |
| PIP/PEEP=18/4cmH <sub>2</sub> O, FiO <sub>2</sub> =0.28 |       |                           |                        |     |       |
| Ti=0.6sec、RR=30/min.                                    |       |                           |                        |     |       |

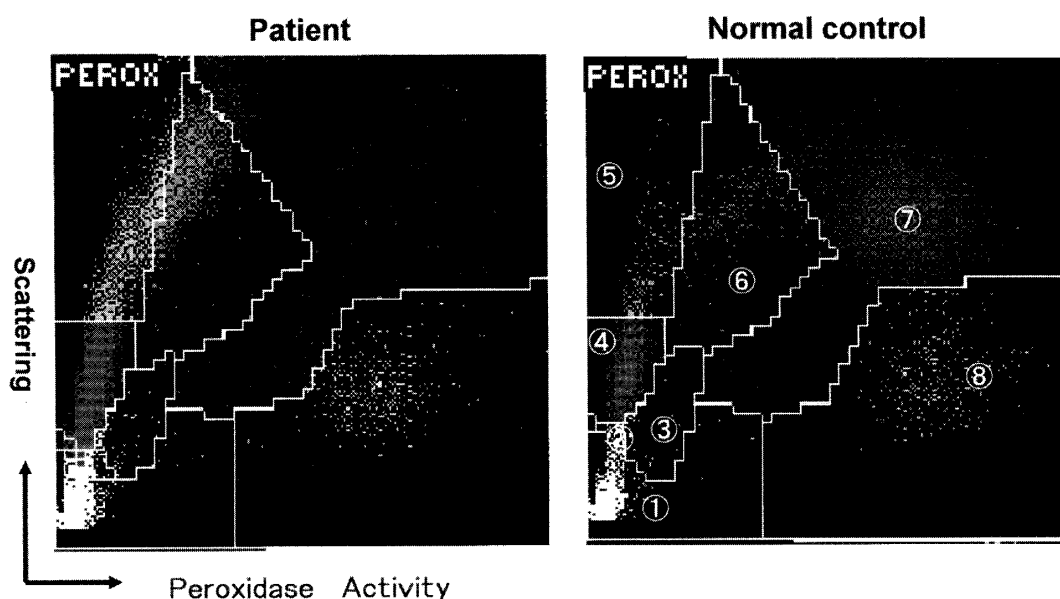


Fig. 1. Perox cytogram of the patient

- ① Noise ② Nucleated Red Blood Cells ③ Platelet Clumps ④ Lymphocytes and Basophiles  
 ⑤ Large Unstained Cells ⑥ Monocytes ⑦ Neutrophils ⑧ Eosinophils

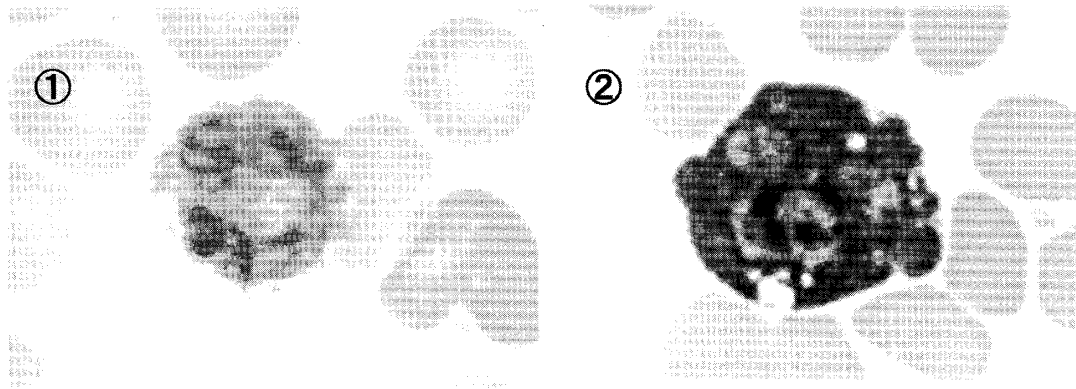


Fig. 2. Myeloperoxidase stain  
 ① patient ② normal control

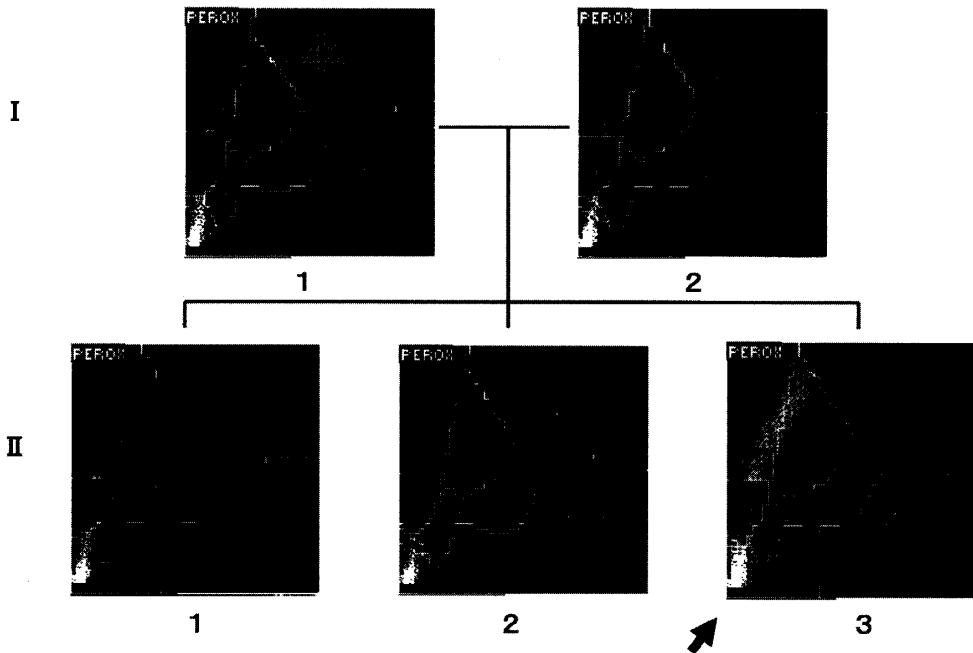


Fig. 3. The familial pedigree by perox cytograms

c DNA は正常に検出され、スプライス異常による異長 c DNA フラグメントは検出されなかった. このことから MPO m RNA は患者及びその家族において正常に転写されていると考えられた (Fig. 4). また, 得られた c DNA 断片の塩基配列解析および MPO 遺伝子をコードするゲノム DNA のダイレクトシーケンシスの結果からも変異は見出されず正常であった. これらのことから, 本患者における MPO 欠損は MPO コード領域の変異によるものではなく, 他の原因により MPO の発現が妨げられているものと結論された.

### 考 察

MPO は糖代謝と oxidase 反応によって生じた  $H_2O_2$  とハロゲン化合物から次亜塩素酸を生じる反応を触媒し, 生成された次亜塩素酸は細菌, ウイルス, 真菌, マイコプラズマに対して障害作用を示す (MPO- $H_2O_2$ -chloride システム)<sup>3)</sup>. MPO は単球にも存在し, 好中球の約 1/3 の MPO 活性を有しているが, マクロファージに分化する過程で消失する<sup>4)</sup>.

MPO 欠損症は, 好中球および単球の MPO 活性が著減あるいは欠損している疾患で, 日本人集団におけるその

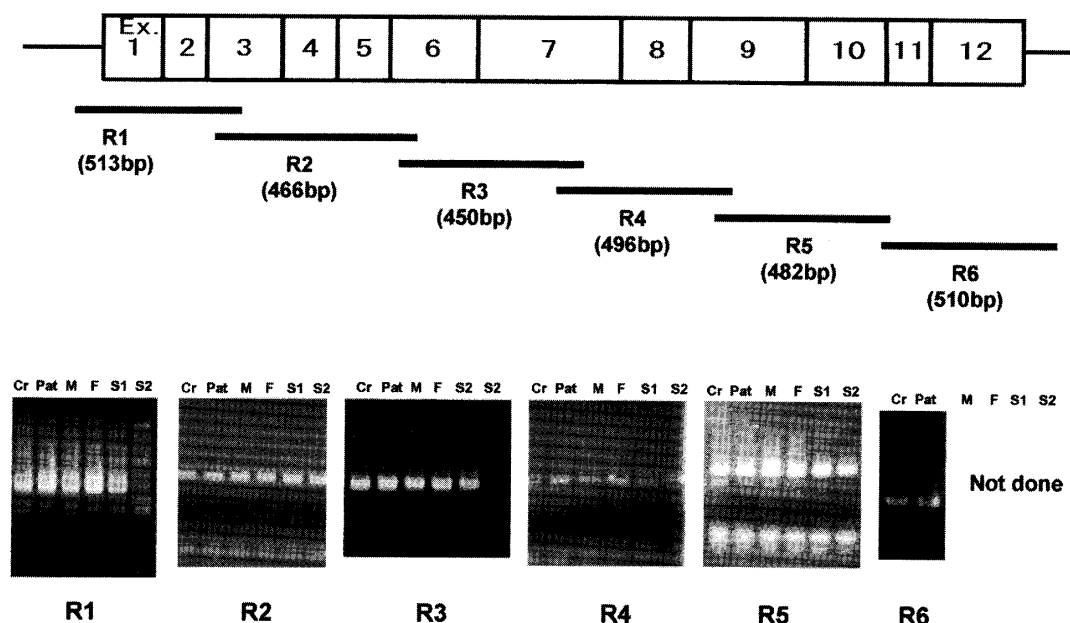


Fig. 4. Detection of m RNA using reverse transcription PCR

Cr : Control, Pat : Patient, M : Mother, F: Father, S1 : Sister1, S2: Sister2

発症頻度は完全欠損で57,000人に1人、部分欠損で17,000人に1人とされている<sup>2)</sup>。MPO欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性(遺伝性)と、AML, CML, 骨髄線維症やMDSなどに続発する後天性(2次性)に大別される。自験例は、出生時より認められたこと、その後の経過観察においても、同様の検査所見が継続して認められていることより、先天性MPO欠損症と考えられた。

MPO欠損好中球は運動能、貪食能、スーパーオキシド、 $H_2O_2$ 産生能に異常はないが、殺菌時間が正常好中球に比べると1~3時間遅延する<sup>5)</sup>。自験例でも、好中球貪食能と好中球殺菌能に異常は認めず、また入院中を含めこれまで、易感染性は認められなかった。これは、他の殺菌機構がMPO欠損を代償しているものと考えられている<sup>1)</sup>。しかし、真菌感染症では殺菌能の低下を示すことがあり<sup>6)</sup>、注意が必要である。

MPO欠損症の診断は、末梢血塗抹標本のMPO染色で好中球が染色されない、あるいは染色が弱いことによる。一方、Technicon Hシリーズの自動末梢血分析装置は、白血球分類を液相でのPeroxidase染色とFlow-Cytometryを用いて行っており、MPO欠損症はPeroxidase活性の低下から容易に診断が可能である<sup>2)</sup>。

MPO遺伝子は、17q23.1に位置し、長さが約14kbで、12個のexonからなる<sup>7)</sup>。遺伝性MPO欠損症は、常染色体劣性遺伝形式を呈するが、症例によってMPO

活性が完全欠損を示す例やほぼ正常を示す例もあり、その表現型は多様性を示すことが知られている<sup>8)</sup>。また、MPOのmRNAの成熟過程やtranslationの段階での異常が示唆される報告もある<sup>9)</sup>。自験例は、MPO mRNAとゲノムDNAの検索で異常所見が認められなかったことより、MPOコード領域の変異によるものではなく、MPOのtranslationの異常を含めた、他の原因によりMPOの発現が妨げられているものと考えられた。

## 結 語

自験例は、上記分析装置により偶然に発見された症例で、家系内発症例は認めなかった。また、MPO mRNAとゲノムDNAの検索より、異常所見が認められなかったことより、本患者におけるMPO欠損はMPOコード領域の変異によるものではなく、他の原因によりMPOの発現が妨げられているものと考えられた。

## 文 献

- 1) 塩原正明・小宮山淳：原発性免疫不全症候群 食細胞機能不全症 ミエロペルオキシダーゼ欠損症。日本臨床別冊免疫症候群 下巻：183-185, 2000.
- 2) Nunoi, H., Kohi, F., Kajiwara, H. and Suzuki, K. : Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. *Microbiol. Immunol.* **47** : 527-531, 2003.

- 3) **Klebanoff, S. J.** : Myeloperoxidase. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 111 : 383-389, 1999.
- 4) **Nichols, B.A.** and **Bainton, D. F.** : Differentiation of human monocytes in bone marrow and blood. Sequential formation of two granule populations. *Lab. Invest.* 29 : 27-40, 1973.
- 5) **Nauseef, W. M.** : Myeloperoxidase deficiency. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2 : 135-158, 1988.
- 6) **Ludviksson, B. R., Thorarensen, O., Gudnason, T.** and **Halldorsson, S.** : *Candida albicans* meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Infect. Dis. J* 12 : 162-164, 1993.
- 7) **Law, D. J., Prasad, M. A., King, S. E., Spranger, K. D., Lee, Y. H., Fox, R. E., Collins, E. E., Gebuhr, T. C., Miller, D.E.** and **Petty, E .M.** : Localization of the human estrogen-responsive finger protein (EEP) gene (ZNF147) within a YAC contig containing the myeloperoxidase (MPO) gene. *Genomics* 28 : 361-363, 1995.
- 8) **Petrides, P. E.** : Molecular genetics of peroxidase deficiency. *J. Mol. Med.* 76 : 688-698, 1998.
- 9) **Tobler, A., Selsted, M.E., Miller, C.W., Johnson, K. R., Novotny, M. J., Rovera, G.** and **Koeffler, H. P.** : Evidence for a pretranslational defect in hereditary and acquired myeloperoxidase deficiency. *Blood* 73 : 1980-1986, 1989.