

## 症例報告

# 出生前に DNA 検査で正常胎児と診断し得た 遺伝性パラングリオーマの一例

浜松赤十字病院 産科  
鈴木貴士, 高野純一

### 要 旨

症例は41歳女性。夫が遺伝性パラングリオーマに罹患しているため、出生前診断を希望した。夫の血液および羊水をピッツバーグ大学に送付して検査を依頼した。夫は遺伝性パラングリオーマの原因遺伝子である succinate dehydrogenase subunit D (以下 SDHD と略す) 遺伝子のエクソン2に新規の点突然変異を認めたとしたが、羊水中の胎児由来細胞には変異を認めず、正常と診断した。妊娠40週3日、女児3,210gを正常分娩した。

### Key words

出生前診断, DNA 検査, 遺伝性パラングリオーマ, SDHD 遺伝子

## I. 緒 言

遺伝性パラングリオーマは、その発生頻度が約30,000例に1例という稀な良性疾患であるが、不幸な転機をとることがある。本疾患の原因として SDHD 遺伝子の異常が報告されている。今回われわれは遺伝性パラングリオーマに罹患している夫と結婚した女性が妊娠し、出生前に羊水中の胎児細胞由来の DNA 検査で正常胎児であると診断し、健康児を無事分娩した症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症例：41歳女性，2経妊0経産。

主訴：妊娠反応陽性，出生前診断希望。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：最終月経平成13年11月8日。自己妊娠反応検査陽性を主訴に同年12月25日に当院を受診した。経膈超音波検査にて子宮内に胎嚢を認め、胎児心拍も確認し、正常妊娠と診断した。初診時、妊婦の夫から、夫が遺伝性パラングリオーマに罹患している旨を説明され、同時に同疾患の資料

(ピッツバーグ大学のホームページから閲覧できるパラングリオーマニュース) や家系図(図1)を提示し、今回妊娠の胎児が遺伝性パラングリオーマであるかどうかを検査してほしいと依頼された。妊婦が出産後に精神的・肉体的に過度のストレスを受けるので、もし胎児が本疾患に罹患していた場合は、人工妊娠中絶を希望したい旨を告げられた。しかし、遺伝性パラングリオーマの出生前検査は本邦ではあまり知られていないため、検査が可能であるかどうか、外注検査会社に問い合わせをしてからということにした。

平成14年1月9日再診。このときの経膈超音波検査にて頭臀長を計測し、妊娠週数を9週4日、分娩予定日を8月9日と決定した。

初診時より継続的に外注検査会社へ問い合わせたところ、返答までに約1カ月を要したが、倫理的、法律的に出生前遺伝子検査はむずかしいとの回答を得た。そのため、患者夫婦が持参した資料にパラングリオーマの研究機関のホームページアドレスおよび担当者のメールアドレスが記入されていたので、電子メールにて問い合わせを行った。その結果、まず夫が本当に遺伝性パラングリオーマに罹患しているのか、また、遺伝子異常はどこに存在しているのかを確認する必要があり、

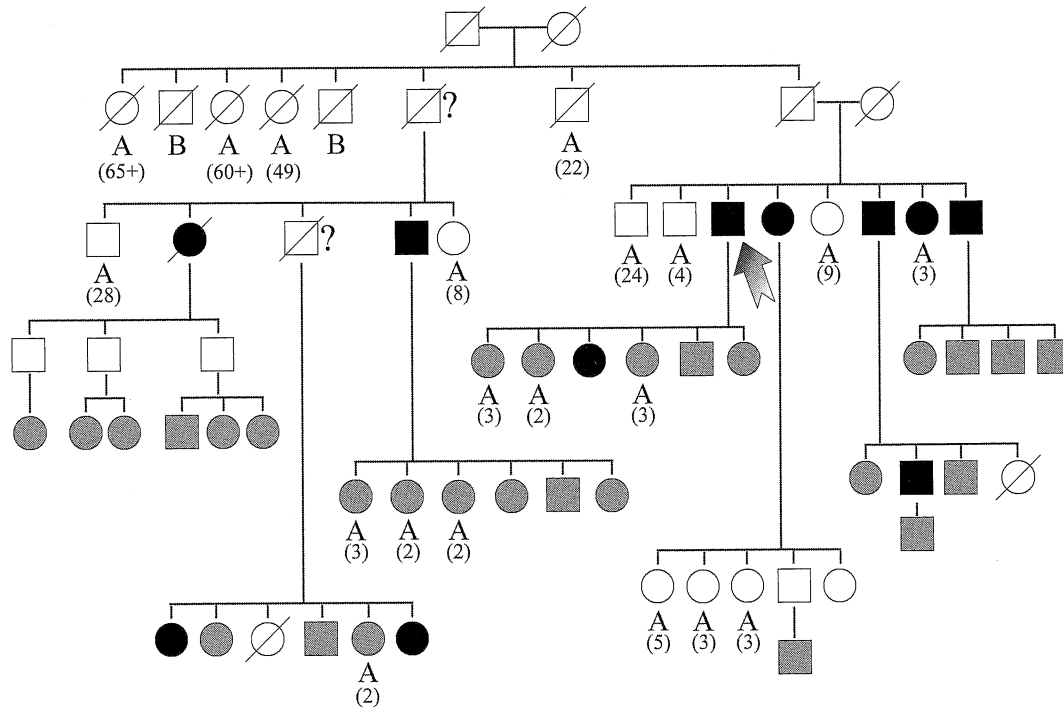


図1 2000年8月現在の家系図。患者提供の資料を一部改正している。A；子孫に腫瘍を発生したものはない。B；子孫がない。( )内の数字は子孫の人数、十は以上を表す。例：(65+) = 65人以上。●■は、パラガングリオーマを発病した者を表す。●■は、パラガングリオーマ発病の危険性のある者を表す。？はパラガングリオーマが発生した可能性のある者を表す。↖ は本症例の夫を表す。

そのために夫の血液サンプルをDNA検査し、その後、胎児由来の細胞を調べる必要があるとの回答を得た。これらの検体をアメリカへ送付するに当たり、検体容器の破損の危険性や、検体に細菌などが混入して検査不可能な状態に陥る可能性のあることなど、すなわち検体を採取しても検査結果を得ることができないことがあること、現在、遺伝性パラガングリオーマの原因遺伝子として明確にされているものはSDHD遺伝子のみで、他の遺伝子の異常で遺伝性パラガングリオーマが発生する可能性のあることを十分に説明し、同意を得た上で検体採取、および送付を行うこととなった。

妊娠13週6日、当院に在庫のあるEDTA-2Naが添加されている容器に夫の血液7mlを入れ、ピッツバーグ大学へFedExにて送付し、SDHD遺伝子の解析を行った。その結果、SDHD遺伝子のエクソン2にW43Xの点突然変異(nonsense mutation)を認めた。正常ではトリプトファンであるものがストップコドンに変化していたため、正

常なSDHD蛋白が翻訳されないことが判明した(図2)。

次に胎児の遺伝子異常の有無を検索するために胎児由来の細胞を採取する必要がある。夫の勤務している企業の専属医師からダウン症候群の染色体検査を行うこともアドバイスされたため、羊水穿刺を行うこととした。

妊娠18週3日、羊水穿刺を行った。その方法は

|     |     |            |     |
|-----|-----|------------|-----|
|     | 42  | 43         | 44  |
| コドン | E   | W          | C   |
| 正 常 | GAA | UGG        | UGU |
|     |     | ↓          |     |
| 本症例 | GAA | <u>UGA</u> | UGU |
|     | E   | <u>X</u>   |     |

図2 点突然変異の部位。太字下線で示したところが変異している。E：グルタミン酸、W：トリプトファン、C：システイン、X：ストップコドン、U：ウラシル、G：グアニン、A：アデニン。

通常通り行い、外注検査会社仕様の注射器を用いて羊水を採取し、一組(20ml)は染色体検査のために外注検査会社へ送付し、もう一組(20ml)は再度ピッツバーグ大学へFedExにて送付した。DNA検査の結果、父親に認めた遺伝子の点突然変異(W43X)を胎児由来の遺伝子には認めず、染色体検査の結果も正常、すなわち、胎児は正常と診断した。

以後の妊娠経過は、母体の体重増加(14.5kg)と軽度の浮腫および蛋白尿を認める以外は順調であった。

平成14年8月12日(妊娠40週3日)、破水のため入院。入院後微弱陣痛を認めたためアトニンによる陣痛促進を行った。しかし、陣痛発作時に臍帯圧迫によるものと考えらる変動一過性徐脈を認めたため人工羊水補充療法を行った。同日午後5時38分、女児3,210gを無事経膈分娩した。アプガースコアは1分後8点、5分後9点であった。児の外表奇形は認められなかった。分娩後の母児の経過は良好で、8月18日退院となった。産後一ヶ月健診でも児に異常は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

本症例は患者の依頼する検査について、その検査方法が本邦では確立していなかったため非常に苦慮した一例である。患者が持参した資料が唯一の手がかりであり、その資料に記載されていたアメリカの検査機関(ピッツバーグ大学)が快く検査を引き受けてくれたこと、さらに、患者の夫の勤務する会社の福利厚生が非常にしっかりしており、常に会社の専属医とピッツバーグ大学と患者夫婦と著者の四者間で緊密に連絡がとれたことも検査が成功したことの大きな要因である。

パラガングリオーマは神経外胚葉系の細胞に由来する、血管に富む良性腫瘍であり、遺伝性のものと散発性のものが存在する。遺伝性のものは散発性のものよりも、発症年齢が若かったり、多発性であったりし、重症な経過をたどる。一方、散発性ではその原因遺伝子として明確なものは報告されていないため、遺伝性と散発性では発生機序の相違が考えられる。

遺伝性パラガングリオーマは、常染色体優性遺伝で、不完全浸透率であり、父親から遺伝する。母親からの遺伝では本疾患の表現型は認められない(ゲノムインプリンティング)<sup>1,2)</sup>。好発部位は頭部と頸部、特に頸動脈洞である。約10%の症例で、パラガングリオーマは悪性に変化し、肺や骨などに遠隔転移をする。現在では本疾患の原因として、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Ⅱのチトクロームbの3つの蛋白質サブユニットを構成するsuccinate dehydrogenase subunit B(以下SDHBと略す)<sup>3)</sup>、同subunit C(以下SDHCと略す)<sup>4)</sup>、SDHD<sup>5)</sup>などの遺伝子異常が報告<sup>2,6-9)</sup>されている。SDHD遺伝子は第11番染色体長腕に存在し<sup>10)</sup>、腫瘍抑制遺伝子の可能性<sup>11)</sup>があることが報告されている。本症例を検査する段階では、SDHD遺伝子のみが原因遺伝子として確立しており、SDHB、SDHC遺伝子は、原因遺伝子として可能性があるという段階だったので、検索は行われていない。

本症例ではSDHD遺伝子エクソン2のコドン43の3番目の核酸がGからAに変化し、W43Xの突然変異(nonsense mutation)を認めた(図2)。正常ではトリプトファンであるものがストップコドンに変化していた。ピッツバーグ大学からのレポートによれば、今までには報告のない部位での突然変異であった。われわれがMedLineで調べ得た限りでにおいても確かにその通りであった<sup>12,13)</sup>。

胎児由来の細胞を採取する方法として、1)絨毛膜サンプリング、2)臍帯からの胎児採血、3)羊水穿刺がある。それぞれの手技に関する検査の時期や有益性および危険性を表1に示した。本症例では、検査の時点で妊娠週数が18週であったこと、手技が容易であること、ダウン症候群の染色体検査も同時に行うことから、3)羊水穿刺を行うこととした。

出生前診断は、倫理的問題を多く含んでいる。そのため、患者が依頼するものであれば何でも検査をおこなって良いというわけでもない。出生前診断についてのガイドラインや会告がWHO<sup>14)</sup>や日本産科婦人科学会<sup>15)</sup>より示されているので、これらを遵守するのは言うまでもない。

最後に、謝辞として遺伝性パラガングリオーマ

表1 種々の手技に関する risk-benefit

| 検査法  | 採取時期     | 長 所  | 短 所   |
|------|----------|--|---|
| 絨毛検査 | 妊娠9~11週  | 妊娠初期に診断できること、増殖している組織が採取されるので、染色体分析や酵素分析には必ずしも培養を必要としないこと、充分量のDNAが簡単に抽出できるのでDNA解析に適している。 | 手技がむずかしいこと、母体細胞の混入による判定の誤り、感染(経頸管法)、流産率が高い、胎児奇形の危険性などがある。 |
| 羊水検査 | 妊娠15~18週 | 手技が容易である。検査内容は他の検査法に類似するが、母児への危険性が他の検査法と比較して少ない。   | 羊水漏出や性器出血、流産・早産・死産・羊膜炎の可能性(いずれも1%未満)がある。稀に羊水塞栓をおこす。       |
| 胎児採血 | 妊娠18週以降  | 迅速な染色体分析やDNA検査ができる。胎児のwell-beingの評価ができる。胎児感染の診断や、血液生化学的な評価ができる。                          | 胎児死亡や胎児徐脈、胎児の生命を脅かすような出血、感染、早産の危険性がある。                    |

の検査にご協力いただいたピッツバーグ大学の分子診断部門の住所を記しておく。

文 献

University of Pittsburgh Cancer Institute  
Paranglioma Program (Home Page)  
<http://www.upci.upmc.edu/internet/research/paranglioma/index.html>

Kristin Astrom  
Research Coordinator for the Paranglioma Program, at  
412-624-1752 or by e-mail : [kastrom@mail.magee.edu](mailto:kastrom@mail.magee.edu).

Jeffrey A. Kant MD PhD  
Professor, Pathology and Human Genetics  
Director, Division of Molecular Diagnostics  
Director, Pathology Residency Training Program  
University of Pittsburgh Medical Center  
3550 Terrace St., 701 Scaife Hall  
Pittsburgh, PA 15213  
Office phone: (412) 648-8519  
Email : [kant@np.awing.upmc.edu](mailto:kant@np.awing.upmc.edu)

IV. 結 語

本邦では検査方法の確立していない遺伝性疾患を、国外研究機関を通して検査を施行し、出生前診断を行うことができた。

- 1) van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, et al. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours : evidence for new genetic theory. Lancet 1989 ; 2 : 1291-1294.
- 2) Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 2000 ; 287 : 848-851.
- 3) Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet 2001 ; 69 : 49-54.
- 4) Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. Nat Genet 2000 ; 26 : 268-270.
- 5) Hirawake H, Taniwaki M, Tamura A, et al. Characterization of the human SDHD gene encoding the small subunit of cytochrome b (cybS) in mitochondrial succinate-ubiquinone oxidoreductase. Biochim Biophys Acta 1999 ; 1412 : 295-300.
- 6) Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, et al.

- Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002 ; 10 : 457-461.
- 7) Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1186-1197.
- 8) Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2001 ; 31 : 274-281.
- 9) Young AL, Baysal BE, Deb A, et al. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4101-4105.
- 10) Baysal BE, van Schothorst EM, Farr JE, et al. Repositioning the hereditary paraganglioma critical region on chromosome band 11q23. *Hum Genet* 1999 ; 104 : 219-225.
- 11) van Schothorst EM, Beekman M, Torremans P, et al. Paragangliomas of the head and neck region show complete loss of heterozygosity at 11q22-q23 in chief cells and the flow-sorted DNA aneuploid fraction. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 1045-1049.
- 12) Baysal BE, Rubinstein WS, Taschner PE. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. *J Mol Med* 2001 ; 79 : 495-503.
- 13) Milunsky JM, Maher TA, Michels VV, et al. Novel mutations and the emergence of a common mutation in the SDHD gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001 ; 100 : 311-314.
- 14) 佐藤孝道編著. 染色体異常の出生前診断と母体血清マーカー試験. 東京:新興医学出版社; 1996. p.87-97.
- 15) 日本産科婦人科学会. 先天異常の胎児診断, 特に妊娠初期絨毛検査に関する見解. 日本産科婦人科学会雑誌 2002 ; 54(8) : 47-48.

## Prenatal DNA analysis of hereditary paraganglioma that results in normal fetus; a case report

Takashi Suzuki, Junichi Takano  
Department of Obstetrics, Hamamatsu Red Cross Hospital

### Abstract

We report a case of prenatal DNA analysis whose father is affected with hereditary paraganglioma. CASE: A 41-year-old woman, para 2, gravida 0, visited our hospital for prenatal diagnosis whether her fetus was affected with hereditary paraganglioma or not. We sent the husband's blood sample and amnion to the University of Pittsburgh for DNA analysis. The husband had a novel point mutation in exon 2 of succinate dehydrogenase subunit D (SDHD) gene, however the fetal cell did not, i.e., the fetus was normal. She could continue her pregnancy to the term and delivered a healthy female infant at 40 weeks' gestation.