

## 研究

# t(14; 21)の染色体異常を呈し 7 番染色体上に AML1/MTG8(ETO) キメラ遺伝子を認めたAML

中藤 裕子<sup>1)</sup>、松田 尚子<sup>1)</sup>、濱崎 幹二<sup>1)</sup>、竹田 英世<sup>1)</sup>  
岡原 美保<sup>1)</sup>、三浦 康生<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>大阪赤十字病院 検査部、<sup>2)</sup>大阪赤十字病院 血液内科

Acute myelogenous leukemia with 14;22 chromosome translocation involved with  
AML1/MTG8(ETO) chimeric gene on chromosome 7: — A case report —

## 要旨

t(8; 21) (AML1/MTG8 キメラ遺伝子を形成する白血病) は FAB 分類の M2 に相当する急性骨髄性白血病である。今回 FISH・SKY にて 7 番染色体上に AML1/MTG8 キメラ遺伝子を認めた AML を報告する。31 歳女性。発熱を主訴に当院紹介入院。骨髓検査で芽球を 62.8%、RT-PCR で AML1/MTG8 キメラ遺伝子を、FISH で AML1/MTG8 融合シグナルを認めたが、染色体検査は t(14; 21) で結果が乖離した。分裂中期核の細胞を用い、FISH 8cen+AML1/MTG8、7cen+AML1/MTG8、SKY 検査を実施した結果、7 番染色体上にキメラ遺伝子があることが確認された。きわめて稀な結果が返ってきたときその結果をどう解釈していくべきか、臨床側とのコミュニケーションで得られる情報も重要だと感じた。

Yuko Nakato, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 43(2) : 29—32, 2010(2010.01.15 受理)

## KEYWORDS

M2、t (8 ; 21)、AML1/MTG8 キメラ遺伝子

## 【症例】

31 歳、女性

## 【主訴】

発熱・全身倦怠感

## 【現病歴】

平成 21 年 3 月 5 日ごろ 38℃ 台の発熱。数日間持続したが解熱。3 月 26 日ごろ再び発熱したため近医を受診、採血検査のデータ上急性白血病を疑われたため、4 月 1 日当院血液内科を紹介受診・入院となった。

## 【既往歴】

平成 14 年パニック障害になり、通院治療中。

## 【入院時検査所見】(表 1・写真 1)

末梢血検査では、白血球数 22,780/μL、

Hb4.4g/dL、血小板数 6.6 万/μL で、ペルオキシダーゼ染色陽性の骨髓芽球を 27% 認めた。芽球の形態は、球状の核を持つものや(写真 1-a)、核辺縁不整なものや(写真 1-b)、一見単球系を思わすようなもの(写真 1-c)であり、アウエル小体は認めなかった。生化学検査では CRP5.8mg/dL、LDH479IU/L と上昇を示し止血検査でもフィブリノゲン、FDP の上昇を認めた。

骨髓検査所見(表 2)は、有核細胞数が 430, 800/μL、骨髓芽球を 62.8%、前骨髓球以降の顆粒球系細胞を 22.8% 認めた。芽球の形態学的特徴は、大きさは不均一、細胞質の広いものから狭いものまで認め、細胞質の好塩

入院時末梢血検査所見(表1)

WBC	22,780	/ $\mu$ l	CRP	5.8	mg/dl
RBC	123	万/ $\mu$ l	T-Bil	0.3	mg/dl
Hb	4.4	g/dl	AST	14	IU/l
Ht	13.6	%	ALT	11	IU/l
MCV	110.6	fl	ALP	192	IU/l
MCH	35.8	pg	LDH	479	IU/l
MCHC	32.4	%	Ferritin	332.1	ng/dl
PLT	6.6	万/ $\mu$ l	Fe	170	$\mu$ g/dl
Reti	1.5	%	TIBC	325	$\mu$ g/dl
芽細胞	27.0	%	PT	14.2	秒
前骨髓球	7.0	%		77	%
骨髓球	19.5	%	PT(INR)	1.14	
後骨髓球	1.0	%	APTT	25	秒
桿状核球	5.0	%	Fib	471	mg/dl
分節核球	25.0	%	FDP	7	$\mu$ g/ml
好酸球	1.0	%	IgG	2004	IU/l
好塩基球	0.0	%	IgA	503	IU/l
単球	1.0	%	IgM	154	IU/l
リンパ球	13.5	%			
異型リンパ球	0.0	%			
連鎖形成	+				

骨髓検査所見(表2)

有核細胞数	430.800	/ $\mu$ l
芽球	62.8	%
前骨髓球	7.8	%
骨髓球	5.4	%
後骨髓球	2.2	%
桿状核球	2.4	%
分節核球	5.0	%
好酸球(幼若含む)	4.2	%
リンパ球	3.6	%
単球	0.0	%
好塩基球	0.0	%
前赤芽球	0.2	%
好塩基性赤芽球	3.0	%
多染性赤芽球	2.0	%
正染性赤芽球	0.2	%
形質細胞	0.4	%
細網細胞	0.4	%

## コメント

核にくびれや切れ込みを持つ  
芽球を認める

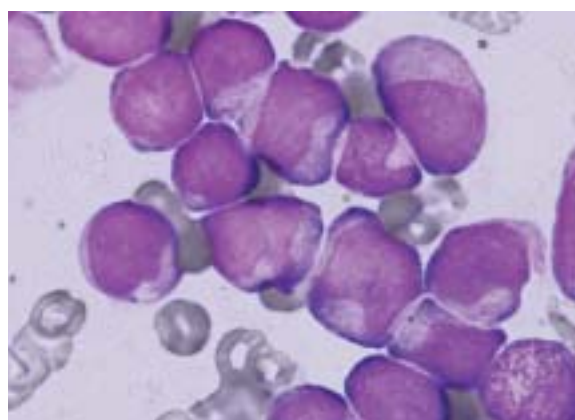


写真2 骨髓 ギムザ染色 ×1000

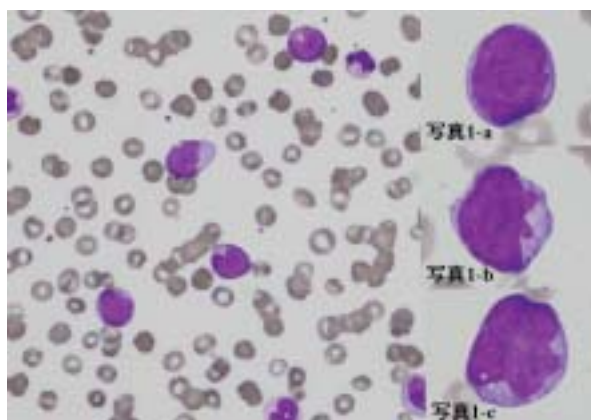


写真1 末梢血 ギムザ染色 ×400 右端×1000

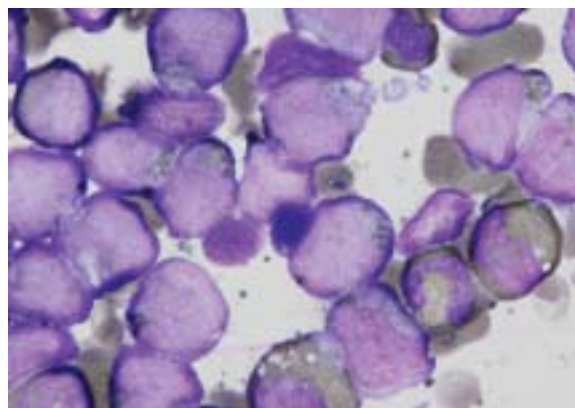


写真3 骨髓 ペルオキシダーゼ染色 ×1000

基性が強く、アウエル小体は末梢血と同じく認めず、ペルオキシダーゼ染色も芽球はほぼ100%陽性であった。(写真2・3)

細胞表面マーカーの検索結果はCD13、CD33、CD34、CD56、HLA-DRが陽性であった。染色体検査では8;21転座でなく、14;21転座であった。(写真4)

RT-PCR検査で $AML1/MTG8$ キメラ遺伝子を150万コピー、WT1を3300コピー認めた。また、fluorescence in situ hybridization(以下FISH)検査では、 $AML1/MTG8$ 融合シグナルを95%の細胞に認めたが、通常の検出パターンとは異なり、融合シグナルを1つ、 $AML1$ と $MTG8$ シグナルをそれぞれ2つ認めた。(写真5)

以上の検査結果より複雑な転座を起こしていることが考えられたので、追加検査を実施した。まず、融合遺伝子が何番染色体上にあるのかを確認するために、分裂中期核の細胞に対して8番セントロメア、 $AML1$ 、 $MTG8$ の3種のプローブを用いFISH  $8cen+AML1/MTG8$ 検査を行った(写真6)。結果、8番染色体上に融合遺伝子を検出せず、融合遺伝子を認めた染色体の形状から7番染色体であることが推定された。そこで次に、7番セントロメア、 $AML1$ 、 $MTG8$ の3種のプローブを用いてFISH  $7cen+AML1/MTG8$ 検査を行った(写真7)。その結果、7番染色体上に融合シグナルを認め、キメラ遺伝子が存在することが確認された。

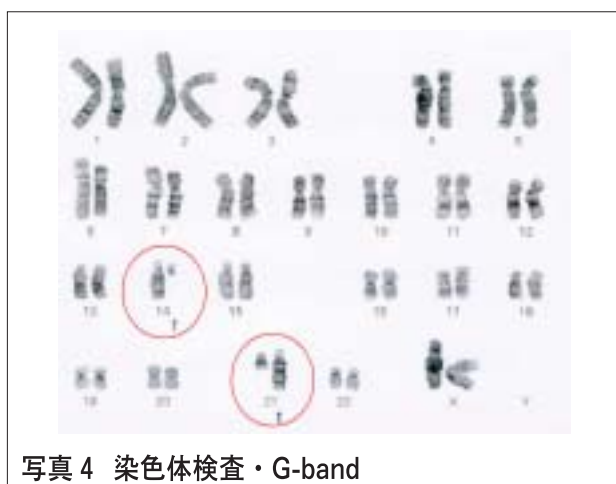


写真4 染色体検査・G-band

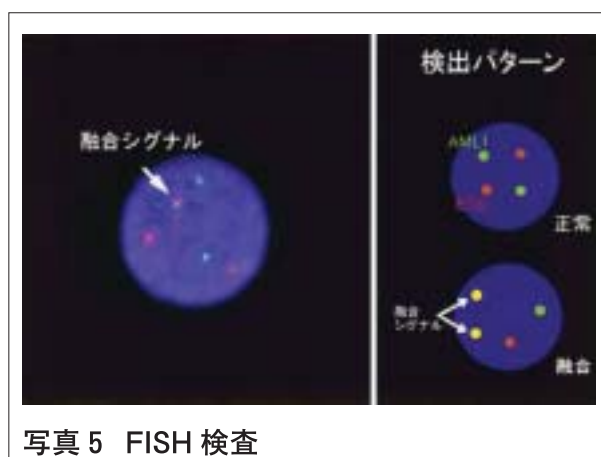


写真5 FISH 検査

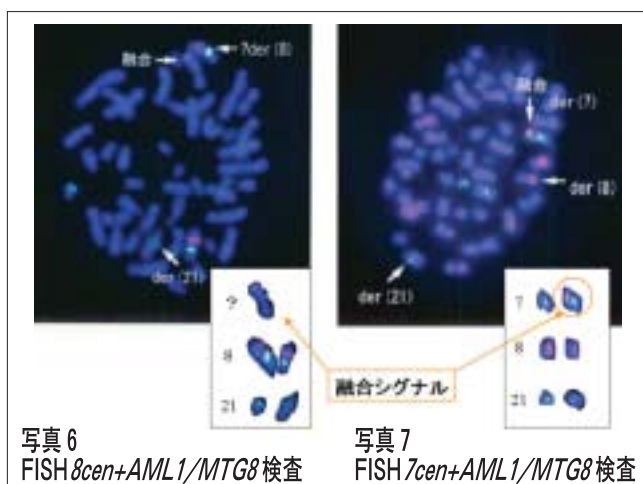


写真6  
FISH  $8cen+AML1/MTG8$  検査

写真7  
FISH  $7cen+AML1/MTG8$  検査



写真8 SKY 検査

さらに SKY 検査(写真 8)を行い、以下のことが確認できた。

- ・ 7番染色体長腕に21番染色体の一部が付加
- ・ 14番染色体の部分欠失
- ・ 21番染色体長腕に14番染色体の一部が付加

#### 【治療経過】

イダルビシン+シタラビン(IDR+Ara-C)による寛解導入療法を施行。治療開始 33 日後の骨髓検査で芽球が 0.8%、FISH 検査で融合シグナルが 0%、染色体検査でも異常が認められず、細胞遺伝学的完全寛解に入った。引き続き、ハイドーズ-シタラビン(HD-Ara-C)による地固め療法を 3 回施行し、地固め療法終了後の骨髓検査で芽球：1.6%、*AML1/MTG8*キメラ遺伝子：50 コピー未満、WT1：200 コピーと分子生物学的寛解に入った。現在、外来にて通院フォロー中である。

#### 【考察】

追加で行った FISH・SKY の検査結果より、2つの可能性が考えられる。1つ目は、8番染色体の *MTG8* 遺伝子が 21 番染色体に挿入することで *AML1/MTG8* 遺伝子ができ、その異常な 21 番染色体と 7 番染色体・14 番染色体が 3 者間の相互転座を起こした。

2つ目は、8 番染色体の *MTG8* 遺伝子が 21 番染色体に挿入することで *AML1/MTG8* 遺伝子ができ、その異常な 21 番染色体と 7 番染色体が相互転座を起こし、その後、その異常な 21 番染色体が 14 番染色体と相互転座を起こしたと考えられる。

慢性骨髄性白血病では、FISH などの遺伝子検査で bcr/abl キメラ遺伝子が検出されるが、フィラデルフィア染色体(Ph 染色体)が認められない「masked Ph」が 5 %存在するといわれている。本症例においても *AML1/MTG8* 遺伝子の形成に加えて付加的な染色体異常が生じたために t(8;21)がマスクされたと推察された。

#### 【まとめ】

今回の AML M2 は 8 番染色体上の *MTG8* 遺伝子の 21 番染色体への挿入のあと、*AML1/MTG8* 融合遺伝子を含む 21 番・7 番・14 番染色体の 3 者間で付加的な相互転座が起きた為に起こった、「masked t(8;21)」とも呼ぶべき症例であった。SKY 法やサテライトプローブを用いた FISH 法が複雑な染色

体異常の解析に有用であると実感した。

形態所見から疾患を推定することも検査技師として大切だが、自施設で検査できない、外注の遺伝子検査などの結果が返ってきたとき、それを理解するために勉強し、その結果をどう解釈していくか、臨床側とコミュニケーションをとりながら情報を得ていきたいと思った。

#### 【参考文献】

- 1) 岡敏明、鈴木豊、清水重男、他：8；21 転座を伴わずに *AML1* 遺伝子の再構成を認めた M2 型急性骨髄性白血病の小児例。臨床血液 35：69-74、1993
- 2) 風間啓至、青山雅、鮫島勇一、他：ins(21;8) の染色体異常を呈し、*AML1/MTG8*(ETO) キメラ mRNA の発現を認めた急性骨髄性白血病 (M2)。臨床血液 37：1297-1302、1996
- 3) 中田匡信、大木操：癌と融合遺伝子。蛋白質 核 核酸 Vol.42 No.12、1997
- 4) 北林一生、大木操：急性骨髄性白血病遺伝子 *AML1* のヒト白血病における関与 *AML1/MTG8* による白血病発症機構。蛋白質 核 核酸 Vol.45 No.1、2000
- 5) 森茂郎、木崎昌弘、押味和夫、他：新 WHO 分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学。2004