

骨髓検査時にRobertson型転座の保因者と判明した骨髓異形成症候群の1例

朝比奈 彩 関根 久美 川口 貴子 山口 孝一
大棟久美江 大畑 雅彦 今井 昇
小原澤英之¹⁾ 和佐野浩一郎²⁾ 緒方 勤³⁾

静岡赤十字病院 検査部

1) 同 血液内科

2) 同 耳鼻咽喉科

3) 浜松医科大学医学部附属病院遺伝子診療部

要旨：症例は80代女性。血小板減少を契機に診断された骨髓異形成症候群の骨髓検査時に、Robertson (RT) 型転座の保因者であることが判明した。家族歴からは、女性の長男がRT型転座の保因者か否かは断定できず、遺伝学的検査について説明をしたが、長男は希望しなかった。遺伝学的検査の際には、偶発的に先天性染色体異常が発覚する可能性が十分にあることを認識することが重要だと考えられる。

Key words：Robertson型転座，骨髓異形成症候群，偶発的発見

I. 緒 言

遺伝学的検査は、多くの疾患の診断と治療に欠かすことができない。造血器腫瘍を疑った場合、まず形態・組織学的による病型分類を行い、同時に遺伝学的検査を提出し、疾患単位の診断を下す流れが一般的である。また、遺伝子変異を正確に同定することで、造血器腫瘍の悪性度などの性質を明らかにすることにつながり、適切な治療法を選択する指標としても、遺伝学的検査は重要である。このような状況から、骨髓検査と同時に遺伝学的検査を行う場合が多い。今回、骨髓異形成症候群の診断時に施行した染色体検査で、偶発的にder (14;21) のRobertson (RT) 型転座を認めた1例を経験した。RT型転座とは、13, 14, 15, 21, 22番染色体の長腕同士が結びつき、短腕2つを失い、染色体の総数が45本になる転座である^{1, 2)}。一般集団の1,000人に1人がRT型転座の均衡型保因者とされ、乏精子症男性の3.4%、習慣性流産の夫婦では0.7%で、その一方が均衡型保因者と言われている³⁾。本症例を文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患者：80歳代，女性。

主訴：先天性染色体異常の疑い

既往歴：白内障，両側変形性膝関節症（手術），左上腕骨骨折（手術）

家族歴：兄 胃がん，姉 先天性難聴

現病歴：高血圧症，胆石症，高脂血症のため，近医に通院していた。定期検査で，血小板数が2009年13.2万/ μ l，2010年8.4万/ μ l，2011年7.1万/ μ lに徐々に減少してきたため，精査目的で2011年11月当院血液内科に紹介受診した。その際の採血では，血小板数7.1万/ μ lであった。2012年2月骨髓検査を行い，骨髓異形成症候群（WHO分類refractory cytopenia with unilineage dysplasia：RCUD）と診断された。その際の染色体検査（G分染法）では，45,XX,der (14;21) (q10;q10) [20]であった。2015年3月中旬に転倒し，右恥骨・仙骨骨折，右下腿蜂窩織炎のため，A病院に入院となった。4月中旬にリハビリのため，B病院へ転院。入院時の採血で，血小板数2.8万/ μ lと低値であった。濃厚血小板輸血が定期的に必要となり，5月

中旬に当院血液内科に精査目的で転院となった。骨髓検査を行い、診断時と同様RCUDであり、病状の大きな変化は認められなかった。高齢であるため、対症療法として濃厚血小板輸血を継続する方針となり、5月下旬にB病院へ転院となった。6月中旬にB病院を退院し、血小板数7万/ μ lまで回復した。その後、5月に施行した染色体検査（G分染法）でも、45,XX,der(14:21)(q10;q10)[13]であった。先天性染色体異常が疑われ、6月中旬に検査部に紹介となった。

初診時現症：身長142cm、体重65kg。意識清明。理学所見では、眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし。表在リンパ節は触知せず。心音は清、呼吸音は清。腹部は平坦・軟、圧痛なし、肝脾腫なし。下腿浮腫なし。神経学的に異常なし。

初診時検査所見(表1):5月に施行した骨髓検査は、有核細胞数 $6.5 \times 10^4 / \mu$ l、巨核球数62/ μ l。顆粒球系細胞で、偽ベルゲル核異常や核クロマチンの粗

表1 初診時検査所見

血算		生化学	
WBC	4540 / μ l	TP	7.2 g/dl
neutro	59.5 %	Alb	4.6 g/dl
lympho	27.0 %	T-Bil	1.4 mg/dl
eosino	0.0 %	AST	15 IU/l
baso	0.0 %	ALT	7 IU/l
mono	5.0 %	LDH	225 IU/l
RBC	$399 \times 10^4 / \mu$ l	ALP	288 IU/l
Hb	11.4 g/dl	BUN	15.1 mg/dl
Ht	34.7 %	Cre	0.74 mg/dl
Plt	$4.5 \times 10^4 / \mu$ l	Na	141 mEq/l
Ret	14 ‰	K	4.3 mEq/l
		Cl	109 mEq/l
		BS	115 mg/dl

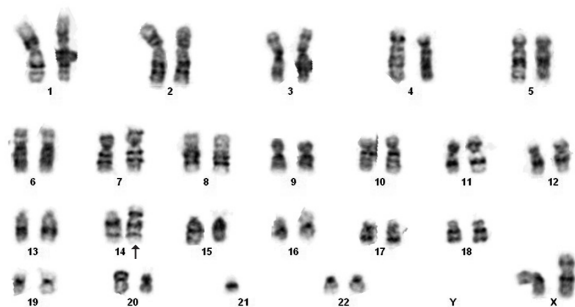


図1 骨髓液染色体検査
45,XX,der(14:21)(q10;q10) [13]

大化、好中球顆粒の減少が観察された。また、赤芽球系細胞に、2核や核辺縁不整・核融解像が観察された。巨核球系の明らかな異常は認めなかった。芽球は0.6%であった。以上から、RCUDと診断した。また、その際に解析した骨髓液の染色体検査（G分染法）を図1に示す。14番と21番染色体が融合するRT型転座の存在が判明した（図1）。家系図（図2）：ダウン症や第14番片親ダイソミーを疑う者はいなかった。

経過：患者本人に遺伝学の基礎を説明し、精査の希望があった。末梢血（phytohemagglutinin刺激）を用いた染色体検査を施行したところ、骨髓と同様の染色体異常が20細胞中すべてにおいて確認された。今回のRT型転座は不妊、ダウン症、第14番片親ダイソミーの原因とされていることから、患者および家族への告知には慎重な対応が必要と判断された。RT型転座は均衡型転座であるため、保因者の表現型は正常である。しかし、保因者の配偶子が作られる際に、不均衡が生じるため、不均衡型転座の児が生まれる可能性がある。不均衡型転座の場合、表現型は異常となる可能性が高い。本症例においては、長男（図2；Ⅲ-2）の子の世代（図2：Ⅳ-1～3）にRT型転座が遺伝しているかどうか問題となった。7月、本人と長男に、RT型転座について、遺伝学的検査のメリット・デメリットについて説明した。8月、長男より、遺伝学的検査の希望はないと回答があった。理由としては、もし長男がRT型転座の保因者だった場合、子の世代（図2：Ⅳ-1～3）に与えるショックが大きいことを心配し、知りたくない并希望し

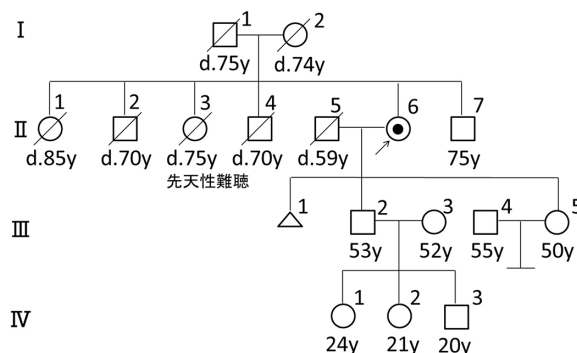


図2 家系図

たためであった。

Ⅲ. 考 察

RT型転座は、本症例のようにder(14;21)(q10;q10)が2番目に多くみられる¹⁾。その子どもは、大きく分けて、正常核型、転座保因者、21トリソミー（ダウン症）、第14番片親ダイソミーの可能性が考えられる。本症例は、血液内科で行われた骨髄穿刺で偶発的に発見され、de novo発症か親由来かは不明である。

悪性腫瘍の患者で、後天的にRT型転座が判明する割合は1/10,000程度であり、珍しいとされている。その理由は、RT型転座の引き金となりうる染色体の組換えは、通常減数分裂の際にみられ、有糸分裂ではほとんど起こらないためである⁴⁾。後天的にRT型転座を有したと考えられる白血病や悪性リンパ腫もこれまでに200例以上の報告⁵⁾があるが、RT型転座の造血器疾患における予後は不明である。後天的に得られたRT型転座と骨髄異形成症候群との関連については、過去に数例の報告があるが、やはり予後は不明である^{6, 7)}。本症例の場合は、先天的にRT型転座を有していたが、悪性疾患が関連するRT型転座の報告もあり、生殖細胞系列由来かどうかを確定診断することが必要と考えられる。

今回、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)に沿い、説明し、最終的に長男は希望しなかった。長男夫婦は、年齢的にも次子の希望はなく、陽性結果が得られた場合のat riskになるのは、その子の世代である。父親が均衡型転座保因者の時に、子が不均衡型転座をもつ割合は1~2%と報告されている⁸⁾。長男夫婦には流産歴はなく、その子の世代も表現型は正常であるが、長男のRT型転座保因を完全に否定することはできない。子の世代は全員未婚であるため、長男が陽性であった場合、婚姻時にRT型転座の保因者か否かがトラブルになる可能性も十分に予想される。その情報を役立てうる場合は、十分時間をかけて理解を得ながら進めていく必要がある。

家系図から、長女(Ⅲ-5)に子はおらず、患者本人と長男からの家系図の聴取時には流産歴はないとのことだったが、正確な情報は不明である。長女に関しては、RT型転座を調べる必要性はないと判断し、遺伝学的検査は行っていない。

本症例を経験したことから、当院施設では今後骨髄検査の同意書を改定し、染色体検査で偶発的に先天性染色体異常が発覚する可能性についての事項を盛り込むことを検討している。本症例は、途中で主治医が変更となり、2回目の骨髄穿刺にて染色体異常の疑いが指摘された。1回目と2回目の骨髄検査も同様のRT型転座が指摘されていたが、血液専門医には、一般的に血液疾患関連の染色体異常の経験は豊富であっても、他の先天性染色体異常の経験は少ない。本症例のような、先天性染色体異常や遺伝性疾患といった遺伝子関連の分野に対し、当院では臨床遺伝専門医、看護師、検査技師、ソーシャルワーカーといった多職種との連携体制を構築した遺伝相談外来を開設する予定であり、その必要性を改めて感じた。当院検査部では、自施設にて血液内科領域に限定してG分染法、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法、polymerase chain reaction (PCR)法を行っている。遺伝診療のチームに検査技師が加わることで、当院での骨髄検査における先天性異常症例の拾い上げが可能となると考えられる。

造血器腫瘍に限らず、日常診療において、遺伝学的情報が有効に利用される場面が増加してきている。遺伝学的検査時に偶発的に、目的としていなかった先天性異常が発覚する可能性が十分あるということを念頭においておくべきであると考えられる。

文 献

- 1) Miller OJ, Therman E. Chromosome Structural Aberrations. Human Chromosomes. 4th ed. New York ; Springer ; 2001. P.187-205
- 2) Jacobs PA. Mutation rates of structural chromosome rearrangements in man. Am J Hum Genet 1981 ; 33 : 44-54.

- 3) Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities:a review.Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 : 899-914.
- 4) Hecht F, Morgan R, Hecht BK. Robertsonian chromosome recombinants are rare in cancer. Cancer Genet Cytogenet 1988 ; 35 : 79-81.
- 5) Welborn J. Acquired Robertsonian translocations are not rare events in acute leukemia and lymphoma. Cancer Genet Cytogenet 2004 ; 151 : 14-35.
- 6) Fan YS, Baer MR, Sait SN, et al. An acquired Robertsonian translocation dic (14;14) in a patient with a myelodysplastic syndrome following treatment of multiple myeloma. Cancer Genet Cytogenet 1988 ; 30 : 133-7.
- 7) Bakshi SR, Brahmbhatt MM, Trivedi PJ, et al. Robertsonian translocation (13;14)(q10;q10) in two young male myelodysplastic syndrome patients. Cancer Genet Cytogenet 2006 ; 171 : 130-1.
- 8) Boue A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. Prenat Diagn 1984 ; 4 : 45-67.

Incidental detection of Robertsonian translocation at diagnosis of myelodysplastic syndrome

Aya Asahina, Kumi Sekine, Takako Kawaguchi, Koichi Yamaguchi,
Kumie Omune, Masahiko Ohata, Noboru Imai,
Hideyuki Koharazawa¹⁾, Koichiro Wasano²⁾, Tsutomu Ogata³⁾

Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Department of Hematology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

2) Department of Otorhinolaryngology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

3) Department of Clinical & Molecular Genetics Center, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract : A Japanese woman was found to have a Robertsonian translocation (RT), 45,XX,der(14;21)(q10;q10), at the time of bone marrow examination for myelodysplastic syndrome in her eighties. Although we had a medical interview with her son for the possible transmission of the RT, he refused to receive chromosomal analysis. When genetic testing is used, we should be aware of an incidental identification of chromosomal abnormality.

Key words : Robertsonian translocation, myelodysplastic syndrome, incidental finding