

白血病疾患

—慢性骨髄性白血病の染色体分析—

和泉 堯己・吉田 聡美・久島 公夫*・田中 公夫**

(家政科)

I Abstract (はじめに)

白血病疾患の診断は白血病の起源, 経過などから単純に診断することは困難である。染色体分析もその1つであり, 染色体分析を行うことにより, 染色体の数・核型の異常を検査し疾患の診断・予後等に広く応用されてきた。染色体分析は細胞の組織培養法, 染色体分析の分染法等の発達により単に染色体を観察するだけでなく, 遺伝子の局在部位等を特定することが出来るようになった。更に, DNA分析の発達により, 染色体分析と合わせて研究することにより, より効果的に疾患の診断・予後を下せるようになった。今回の研究でCML (chronic myeloid leukemia) 患者に高値にみられるというフィラデルフィア染色体 (ph¹) の存在が確認されたので, ここに報告する。

II Introduction (白血病について)

Leukemia (白血病) とは, Stem cell diseases (血液幹細胞性の疾患) で予後不良の血液疾患であり, 一般的に骨髄性白血病・リンパ性白血病の分類と疾患の進行の度合いから慢性白血病, 急性白血病に分けられます。慢性白血病は通常, 急性白血病に転化する。慢性及び急性白血病はともに骨髄性・リンパ性等に分類され, 即ち, 次のように分類する。

CML (chronic myeloid leukemia)

CLL (chronic lymphocytic leukemia)

AML (acute myeloid leukemia)

ALL (acute lymphocytic leukemia)

近年急性白血病の分類は FAB (French-American-British Co-operative Group) 分類が一般的になり, 表1に示した分類がなされている。今回の研究では, この急性に転化する前のCML (慢性骨髄性白血病) の診断を試みたものである。CMLの患者の臨床的所

表1 FAB分類

型	特徴的所見
I. ALL	ベルオキシンダーゼ反応芽球が3%未満
L 1	小リンパ芽球, 小児に多い
L 2	大リンパ芽球, 混在
L 3	Burkitt リンパ腫型細胞
II. AML	ベルオキシンダーゼ反応芽球が3%以上
M 1	骨髄芽球性
M 2	骨髄芽球性・前骨髄球以降への分化
M 3	前骨髄球性
M 4	骨髄単球性
M 5	単球性
M 6	赤白血病
M 7	急性巨核芽球性白血病

見は貧血・出血症状・発熱等で, CMLの血液検査所見としては次に述べる様なものがある。

1. 白血球数の著しい増加, 10万以上/ μ l
2. 血液像としては幼若から成熟白血球まで見られ, 大部分成熟白血球から成り立つ。
3. AMLは芽球の占める割合が多い。
4. 好中球アルカリホスファターゼの低下。
5. 血小板数の増加。
6. ph¹ (フィラデルフィア) 染色体の存在
7. 貧血は軽度

等の臨床検査所見があり, 今回の研究でこのうちCMLの診断の一つとして ph¹ 染色体の検索を行うこととした。

III Material and Method (染色体分析の方法と実際)

染色体分析は患者から採取した骨髄穿刺液を図1の様な培養方法で処理した。即ち,

*久島公夫 (敬和学園大学)

**田中公夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)

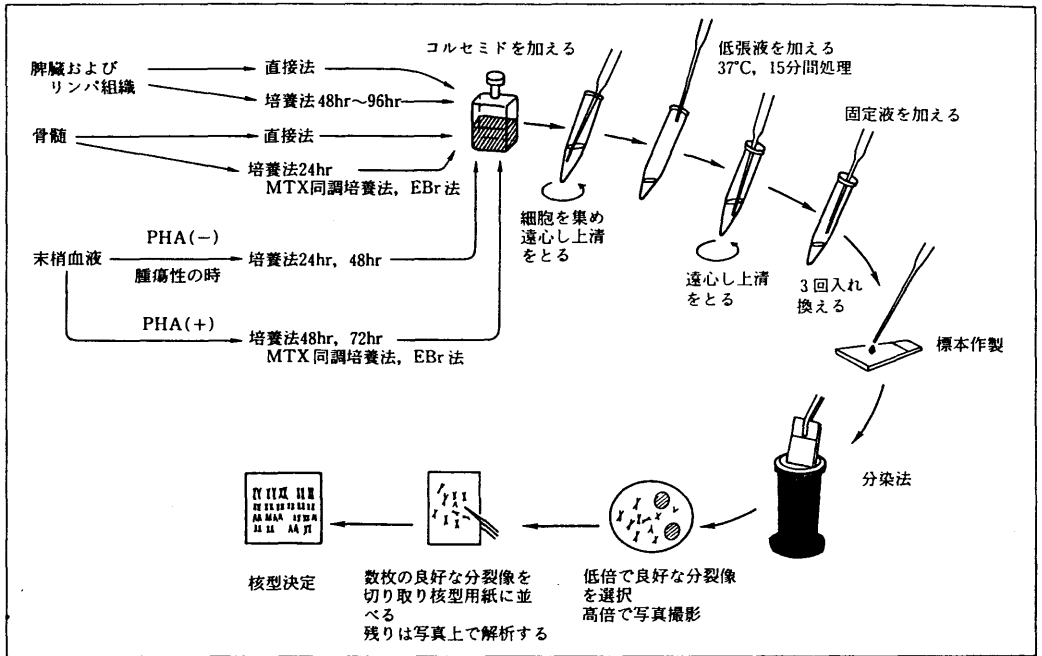


図1 血液細胞の染色体観察の作業行程

表2 染色体異常の記載に用いるおもな記号

記号	意味	例
+	染色体の付加	+ 8, +12
-	染色体の欠失	- 7, -Y
t	転座 translocation	t(9; 22)(q34; q11)
inv	逆位 inversion	inv(16)(p13q22)
del	欠失 deletion	del(3)(p13), del(5)(q15q33)
dup	重複 duplication	dup(12)(q13→q22)
ins	挿入 insertion	ins(3; 3)(q26; q21q26)
i	同腕染色体 isochromosome	i(17q), i(1q)
der	派生染色体 derivative chromosome	der(3)t(3; ?)(q31; ?)
dic	二動原体染色体 dicentric chromosome	dic(3; 5)(q21; q13)
r	環状染色体 ring chromosome	r(8)(p22q24)
mar	マーカー染色体 marker chromosome	+mar
/	モザイク	46, XY, t(9; 22)(q34; q11)/46, XY

(short system での記載例)

47, XY, +21, t(9; 22)(q34; q11), del(11)(q31)

染色体数 性染色体 数的異常 構造異常 構造異常に関与する染色体 その染色体の切断が生じているバンド

表3 血液疾患によくみられる染色体異常

慢性骨髄性白血病 (CML)	t(9; 22) (q34; q11)
急性転化期	+8, i(17q), +Ph ¹ の付加
急性非リンパ性白血病 (ANLL)	
FAB*分類M1	t(9; 22) (q34; q11)
M2	t(8; 21) (q22; q22) -X, -Y を伴うことが多い
M2 (好塩基球増多)	t(6; 9) (p21; q33)
M3 (APL)	t(15; 17) (q22; q12→q21)
M4 (好酸球増多)	inv(16) (p13q22), del(16) (q22)
M4, M5	t(9; 11) (p21; q23)
血小板増多	inv(3) (q21q26), ins(3; 3) (q26; q21q26)
広く共通してみられる異常	+8, -5, -7, del(5) (q12-q32)**, del(7) (q22-q36)**
急性リンパ性白血病 (ALL)	
FAB 分類L1	t(9; 22) (q34; q11)
L1, preB cell-ALL	t(1; 19) (q23; p13)
L1, L2	del(6) (q15-q25)**
L1, L2, L3	t(4; 11) (q13; q22)
L3	t(8; 14) (q24; q32)
T cell-ALL	t(11; 14) (p13; q13), del(9) (p21-p22)**
B cell-ALL	t(11; 14) (q11; p11), t(12; ?) (p12; ?)
慢性リンパ性白血病 (CLL)	
B cell-CLL	+12
T cell-CLL	inv(14) (q11q32)
悪性リンパ腫	
lymphocytic lymphoma	+12, t(11; 14) (q11; q32)
follicular lymphoma	t(14; 18) (q32; q21)
Burkitt's lymphoma	t(8; 14) (q24; q32), t(2; 8) (p12; q24), t(8; 22) (q24; q11)
骨髄増殖性疾患	
polycythemia vera	del(20) (q12)
myelofibrosis	+1q
Refractory anemia with excess of blasts	del(5) (q12-q32)**

* 白血球細胞の形態学的分類 M1~M6, L1~L3

** 切断点は症例によって異なる

- 1) 分裂阻止処理: 細胞を培養しコルセミドを添加して分裂中期細胞を集める (24時間)。
- 2) 低張処理: 分裂細胞を膨化させ、紡錘体の外れた染色体を細胞内に分散させる。
- 3) 固定処理: 脱水処理を繰り返す。
- 4) 展開処理: 細胞膜を急激に破壊して染色体を適度に分散させる。

その後、染色体を染め (G-バンド法による染色)

↓
良好な分裂像を選択 (10倍対物レンズ)

↓
写真撮影 (100倍対物レンズ)

↓
写真拡大

↓
染色体対数の決定・核型用選択

↓
核型用拡大

↓
核型決定 (染色体を配列)

このような方法で染色体を分析し、染色体異常の記載法は国際的に取り決められている。

ISCN (1981) [International System for Human Cytogenetic Nomenclature]

表2にそのおもな記号を示す。はじめに染色体数を書き、ついで性染色体・数的異常を+, -, つぎに構造異常, それに関する染色体番号と切断点をカッコの中に書く。p, q はそれぞれの染色体の短腕・長腕を示し, これに準じて記載をする。

表3に血液疾患によく見られる染色体異常を示した。

IV Results and Discussion (結果とまとめ)

今回の研究で分析した CML の分裂像を図2に示す。矢印は異常染色体 (9q+染色体と ph¹) を示す。



図2 CML の分裂像

48, XY, t(9;22), +9, +12

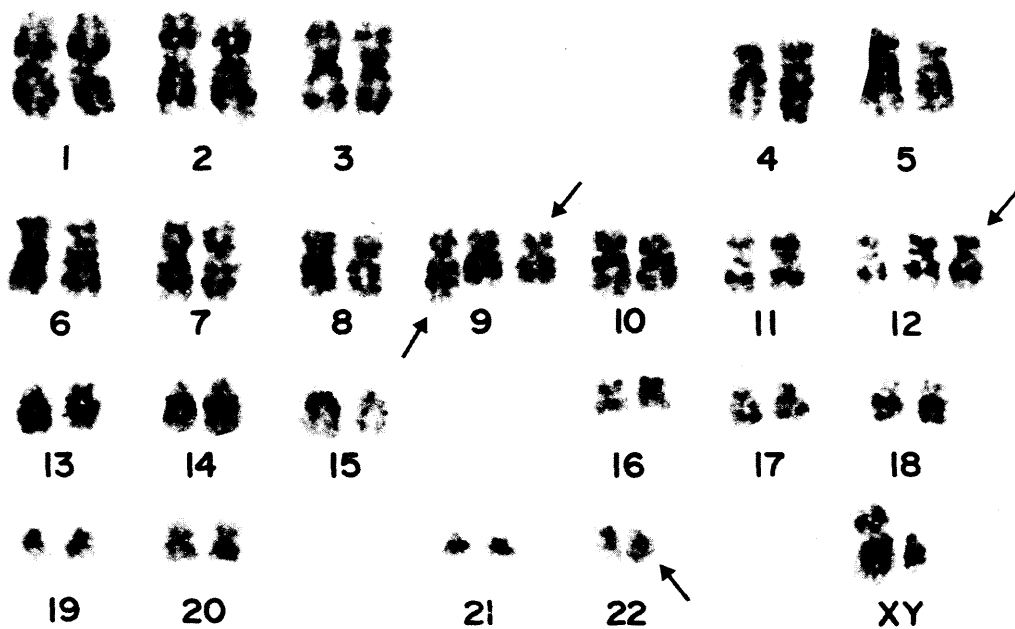


図3 染色体の番号順に表した結果

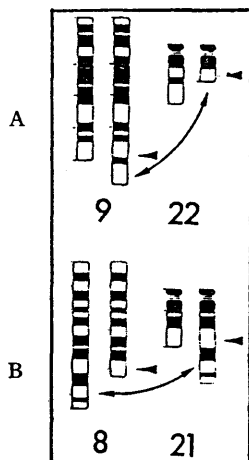


図4 ph¹染色体

この全体像写真を染色体の番号順に並べたものが図3である。研究結果の記載は図3の最初の記号, 48, XY, t(9; 22), +9, +12で示した。

図3を分析すると図4の模式図で示す。

A: 標準型 ph¹ 転座 (9: 22)

B: 変異型 ph¹ 転座 (8q- : 21q+)

図4のA標準型 ph¹ 染色体即ち, t(q: 22)(q34 : q11) が今回の分析で明らかに確認された。ph¹ 染色体は CML 患者の 90% 近く認められるといわれており, No. 9 と No. 22 の転座 t(9: 22) が一般的である。更に図3を分析すると 9 番目と 12 番目の染色体が 1 本ずつ多いトリソミーになっているのが認められた。この患者の染色体の核型は 48, XY, t(9: 22), +9, +12 で表示される。言い換えれば, 染色体数が正常より 2 本多い男性, 9-22 の転座, 9 番目・12 番目の染色体が 3 本ずつあることを示しているのである。即ちこの患者は CML の 90% が示す ph¹ 染色体を有するばかりでな

く, 他の核型異常が付加した複雑な核型を示しているこのことはこの患者が acute blastic crisis (急性転化期) に入り, 急性骨髄性白血病・AML への移行を示している。このような染色体分析に加えて遺伝子レベル (DNA) の研究を行えば, より正確な患者の診断が可能であり, 予後, 治療成績にも良い結果をもたらすものと思われる。

参考文献

- 1) I SCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature-High Resolution Banding. Cytogenet. Cell Genet., 31: 1~32, 1981.
- 2) 阿部達生・鎌田七男・桜井雅温編: 腫瘍染色体アトラス, 南江堂: 1986
- 3) 田中公夫著: Cytogenetic techniques for hematological diseases I, Medical Technology., Vol. 14, No. 4, 1986
- 4) 田中公夫著: Cytogenetic techniques for hematological diseases II, Medical Technology., Vol. 14, No. 5, 1986
- 5) 鎌田七男 他: 染色体標本の作り方。検査と技術, 16 (144~148), 1988
- 6) 鎌田七男 他: 白血病診断のための臨床検査 一細胞遺伝学的検査, 臨床成人病, 16, 2227, 1986
- 7) 高木信夫: 染色体の分染法, 染色体異常, 朝倉書店, 1978
- 8) 外村 晶編: 染色体異常, ヒトの細胞遺伝学, 朝倉書店, 1978

(受理 平成5年10月5日)

Abstract

Leukemia

—CML Positive Ph¹ Karyotype—Takaki IZUMI, Satomi YOSHIDA, Kimio KUSHIMA*
and Kimio TANAKA**

(Department of Home Economics)

Leukemia is one of the main hematological disorders at stem cell.

Leukemia are classified in chronic leukemia and acute leukemia with clinical finding, and acute leukemia is classified further French-American-British Co-operative group.

Chromosome aberration occurs in leukemia cells.

Therefore study of chromosome in hematopoietic cells is important for health control.

Considering these point, we recognized that chronic myeloid leukemia bring about chromosome aberration positive ph¹ karyotype.

In this case of acute basic leukemia transformation of chronic myeloid leukemia cells were studied.

(Received October 5, 1993)

*Keiwa Gakuen University

**Hiroshima University