

多発性先天異常にみられた 46, XX, t(2p-;13q+) について

金沢大学医学部解剖学第三講座(主任 松田 健史)

松 田 健 史
武 田 公 男
津 島 邦 彦
白 石 行 正
相 模 嘉 夫
尾 小 山 重 雄

金沢大学医学部病理学第一講座(主任 梶川欽一郎)

大 家 啓 一
国 立 金 沢 病 院 小 児 科(主任 吉田 克己)
吉 田 克 己
河 合 卓 一

(昭和47年1月28日受付)

Eisenmenger's complex¹⁾²⁾ 口蓋破裂, 腔前庭瘻を有する鎖肛等の多発性先天異常児について, その病歴, 剖検所見, 染色体分析を行なったので報告する.

I. 症 例

1. 母親の病歴および経過

家族歴として父親方の叔父に鎖肛があり, 父親が2年前に黄疸に罹患した他は特記すべきことがない. 現病歴は24歳の初産で妊娠初期に特殊の薬剤を使用した事実はないが, 妊娠8カ月に赤痢に罹患し, 抗生物質の投与により治癒している. その他は円滑に妊娠期間を過している.

2. 患児の病歴および経過

患児は1965年7月11日に出生, 1965年10月27日に死亡した. 在胎日数は10.5カ月で仮死の状態でお産し, 生下時体重は 3,500 gr であった.

生下時現症として, 顔面はやや蒼白, 口唇は乾燥し **Cyanosis** が認められ, 口腔には口蓋破裂がある. 心音では左第IV肋間胸骨左縁に第II度の収縮期雑音が聴取された. 腹部では, 肝臓は右鎖骨中線上で3横指, 脾臓は左鎖骨中線上で1横指触知された. 胸部X線撮影により右下肺野に境界不鮮明な陰影が認められ, 呼

吸は促進(50~80回/分), 38°Cの発熱があった. 発熱は抗生物質の投与により, 一旦下熱したが, 生後108日目, 再び38°C台の発熱を伴い, **Cyanosis** が著明になり, 生後110日目に死亡した.

3. 剖検所見

臨床診断は急性肺炎であったが, 剖検するに主病変

表1 剖 検 所 見

剖 検 番 号	4643
姓 名	加 ○ 道 ○ ♀
年 令	3カ月 職業なし
死 亡 日 時	S.40.10.27 午前2時05分
剖 検 日 時	S.40.10.27 午後0時00分
臨床診断	急性肺炎
病理解剖診断	
主 病 変	Eisenmenger 症候群 心室中隔欠損, 大動脈右方偏位 右室肥大, 肺動脈拡張
副 病 変	1. 口蓋破裂 2. 鎖肛 3. 直腸腔前庭瘻 4. 副脾 5. 両側性肺炎 6. 胸腺心嚢・副腎外膜溢血斑

A complex malformation involving chromosomes 46, XX, t(2p-;13q+). **Takeshi Matsuda, Kimio Takeda, Kunihiro Tsushima, Yukimasa Shiraiishi, Yoshio Sagami, Shigeo Okoyama, Keiichi Ohka, Katsumi Yoshida, Takuichi Kawai.** (Director: Associate Prof. Takeshi Matsuda), Department of Anatomy, School of Medicine Kanazawa University.

表2 剖検所見

加	○	道	○	(3M, ♀)
				カッコ内正常値
胸	腺	:	10g, 5×2×1cm	
			小豆大の溢血斑多数散在	
			(16~19g; 5.8×3×1)	
心	臓	:	心嚢内壁平滑小溢血斑散在	
			心筋剖面平滑限局性病変なし	
			心室中隔膜様部欠損 1×1.5cm	
			卵円孔閉鎖	
			50g (22.5±1.16g)	
			左室壁 0.5cm (0.51cm)	
			右室壁 0.4cm (0.29cm)	
左	肺	:	小溢血斑多数散在	
右	肺	:	同上	
脾	臓	:	6.5×3.5×1.3(6.8×3.8×1.4)	
甲	状	腺	:	左1.5×1.0×1.0(1.9×1.0×0.6)
			右1.5×1.0×1.0(1.8×1.2×0.6)	
			峡部 0.5×0.3(0.8×0.8×0.3)	
左	腎	:	4.5×2.5×2.0(5.2×2.9×1.6)	
右	腎	:	4×2.5×1.5	
副	腎	:	左3×2×1	
			右3.5×2.5×0.8	
尿	管	:	走行, 太さ両側共尋常	
膀	胱	:	内面平滑変なし	
子	宮	:	子宮腔 深さ2cm変なし	
膣	:		変なし	
肝	臓	:	150g (151±10g)	
			左葉 7×7×3(6×7×3)	
			右葉 6×4×3(9×8×3)	
			剖面平滑, 小葉の像分明	
			血管胆管変なし	
脾	臓	:	変なし	
脳	:		開刀せず	

として, Eisenmenger's complex, 副病変として, 口蓋破裂, 鎖肛, 腔前庭癒, 副脾, 両側性肺炎, 胸腺, 心膜, 副腎外膜に溢血斑が認められた. 病変像ならびに臓器の大きさを表1, 表2, 図1, 図2に示した. なお, 林の編著³⁾により正常値を括弧内に記載した(表1, 表2). また本症例の心室中隔膜様部欠損は, その大きさが1×1.5cmである.

鎖肛は, Stieda の分類(図3)によればⅢのdに該当する.

Ⅱ. 細胞遺伝学的所見

1. 材料および方法

生前, 患児より10mlの末梢血液を採取した. Moorheadら⁵⁾の方法に準拠し, 末梢白血球を72時間培養, 型のごとくColchicineを作用させ, 水処理を施し, Cornoy固定, Giemsa染色, Feulgen染色を

図1 口蓋破裂

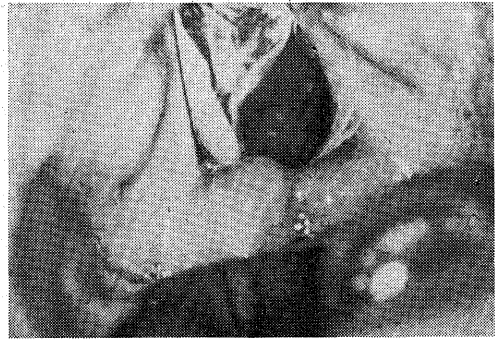
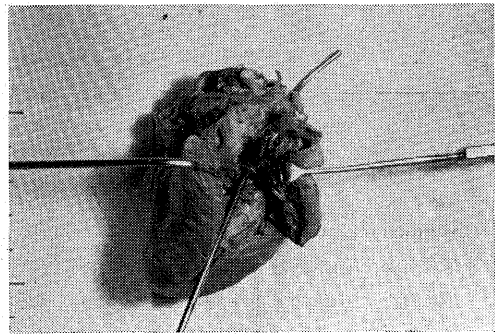


図2 心室中隔欠損



行なった.

2. 核型分析

核型分析の結果は, 46, XX, t(2p-;13q+)であった. 染色体総数は46本, そのうち性染色体はXX型の正常女性像を呈している. 常染色体は44本であるが, No. 2とD群のNo. 13の染色体にそれぞれ構造異常があり, No. 2の1本の染色体の短腕の一部が減少し, No. 13の1本の染色体の長腕の端部が延長している. この長腕端部延長部は, 付加的形態を示し, その長さはNo. 2の短腕の一部減少の長さとはほぼ等しいので, No. 2の短腕の一部がNo. 13の長腕に転座したと判定した.(図4, 図5, 図6)

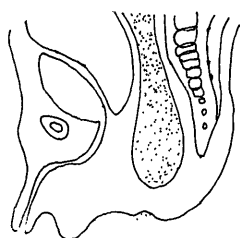
Ⅲ. 総括的考察

多発性先天異常を有し, 細胞遺伝学的検索により, 46, XX, t(2p-;13q+)を示した症例について, 細胞遺伝学と先天異常の二面から, 文献的報告例を加味して総括し考察する.

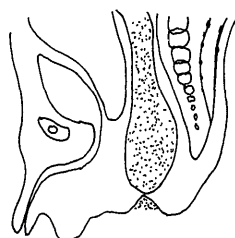
染色体転座に関する報告は, 1966年までの総輯的文献(Brøgger)⁶⁾によると約400例, 更に1968年以降も多くの報告がなされているが, この症例にみられる染色体No. 2とD group間の転座に関しては, 1971年までに, 著者らの調査範囲では3例の報告があるに

図3 鎖肛の諸型 (Stieda)

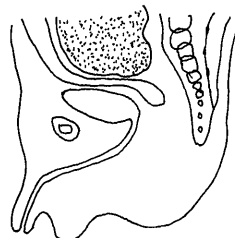
I. Atresia ani sive recti simplex



a. Atresia ani simplex

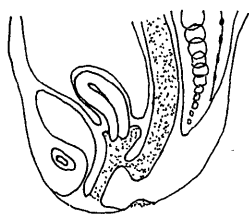


b. Atresia recti simplex

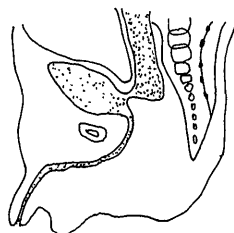


c. Atresia ani et recti simplex

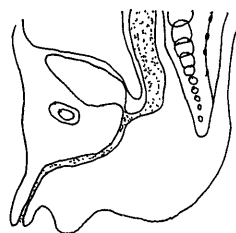
II. Atresia ani sive recti complicata cum communicationibus



a. Atresia ani vaginalis

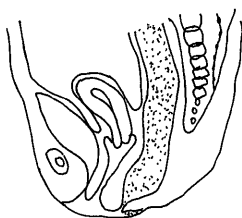


b. Atresia ani vesicalis

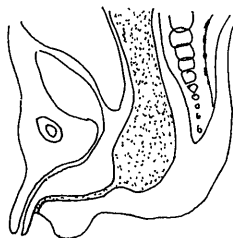


c. Atresia ani urethralis

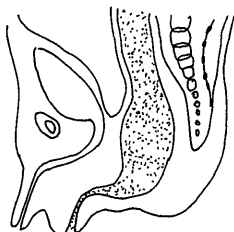
III. Atresia ani sive recti complicata cum fistulis



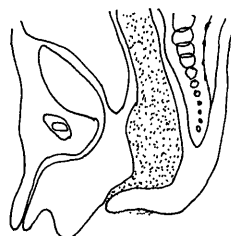
a. Atresia ani perinealis



b. Atresia ani scrotalis



c. Atresia ani suburethralis



d. Atresia ani vulvaris

図4 Karyotype analysis of 46, XX, t(2p-; 13q+)

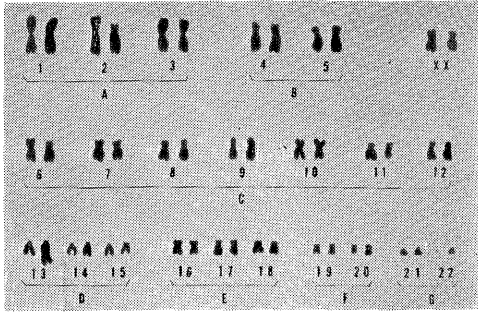


図5 Scheme of Karyotype Analysis

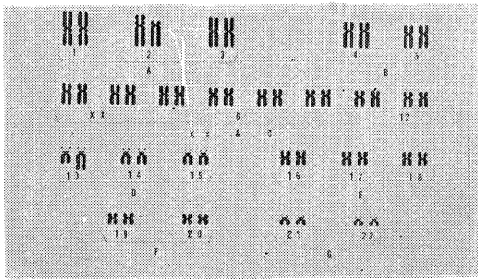
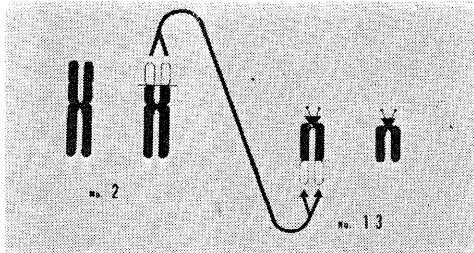


図6 Scheme of t(2p-;13q+)



すぎない。第1例は Schmidt⁷⁾らの報告で、平衡転座の Mosaicism を呈している36歳の正常女性で、息子と孫に 21-trisomy を示している症例である。第2例は Mercer⁸⁾の報告で、隆起した耳介、狭肩、全身性筋緊張低下、軽愚等の多発性小異常を有する12歳の少年である。第3例は Ricci⁹⁾の報告で、平衡転座 t(2p-;Dq+) の母親から生まれた Dq+ で、先天異常を合併した女兒である。

以上の染色体 No. 2 と D group 間の転座の他に No. 2 と D group 以外の染色体間の転座に関しては9例の報告がある。

Lejeune¹⁰⁾は Turner 症候群の核型が No. 2 と No. 22 の translocation を有していて、その家系内で3世代にわたって、転座染色体が伝達し遺伝していることを報告している。牧野¹¹⁾は、No. 2 と C群

間との転座で、心臓に先天異常を有する症例を報告している。Lee¹²⁾は、No. 2 と No. 3 の不平衡転座の母親から、No. 2 と No. 3 の不平衡転座の多発性先天異常児を報告している。その多発性先天異常は、猿頭体、低位で変形した耳介、小顎症、口蓋破裂、心房中隔欠損、腸の回転異常、水腎症と重複尿管、両側性潜伏状精巣、指の屈曲異常等である。なおこの母親と同様な平衡転座の染色体像が患児の祖母と、この祖母の一卵性双生児およびその子とに見いだされている。Craig¹³⁾は、No. 2 と C群 (No. 10 または 12) の部分的あるいは相互転座を有する de Lange 症候群について報告し、今までのこの症候群の33名の報告例中11名に染色体異常が発見されているという。Van den Berghe¹⁴⁾は、47歳の精巣原発性の性腺機能不全症で、染色体 No. 2 と Y の転座を有する男性について報告し、その染色体異常が、性腺機能不全症の原因ではないかと論じている。Summitt¹⁵⁾は、No. 2 の部分的 Trisomy と No. 3 の短腕の欠失の核型を有し、重篤な先天異常を呈している男児とその妹の症例を報告している。前述の Leeらの症例と類似していることは注目に値する。DeGrouchy¹⁶⁾は、No. 1 と D group, No. 2 と No. 16 の重複転座核型で、斜視、小顎症、耳介の異常、指趾の異常を有する2.5カ月の女兒を、Laurent¹⁷⁾は3世代にわたる No. 2 と No. 21 の転座を、Page¹⁸⁾は、No. 2 と C群間の転座で、低体重と筋緊張亢進し、精神薄弱の症例を報告している。

以上の No. 2 と他の染色体間との転座を示す核型の表現型は多様性に富んでいる。染色体転座は、Meiosis の際に非同染色体 (nonhomologous) 間の染色体分節の交換によって生じたものであり、記号として、かつては例えば A/D として A群と D群の染色体間の転座を示していたが、現在は例えば t(Ap-; Dq+) として、A群の1本の染色体の短腕の減少と D群の長腕の増加を、セミコロンで balanced translocation を示している。また t(DqGq) は、centric fusion を示している¹⁹⁾。

この Meiosis の時に起こる転座は、染色体突然変異 (chromosomal mutation) として考察されていて、Brøgger⁶⁾によれば、突然変異率は、 1.4×10^{-3} と計算されている。既述の症例報告にもあるように転座核型の数世代にわたる遺伝が認められているし、Pollani²⁰⁾は、突然変異例14、遺伝例11、不明例6を報告している。

染色体転座による表現型の多様性についての原因分析は、種々の推測が可能であるが、著者らは次のよう

に考えている。

第1には、位置効果 (Position effect) が考えられる。表現型は特定の遺伝子によって決定づけられるのであるが、遺伝子の位置によっても決定づけられていて、隣接する遺伝子の位置が変動すると、異なった表現型を示すことが、Sturtevent²¹⁾ によって *Drosophila* の Bar 遺伝子に関して発見され、Lewis²²⁾ によって、*Drosophila*, *Oenothera*, *Zea*, における遺伝子の位置効果に関する総説がなされている。

第2には、遺伝子発現の多面効果 (multiple effect or Pleiotropy) が考えられる。多面効果とは Stern²³⁾ によると、形質相互間の強い相関が同一遺伝子によって生じることであるが、例えば、Marfan²⁴⁾ 症候群で蜘蛛指 (Arachnodactylia) と水晶体偏位 (dislocation of lens) と心臓の先天異常とが同一人に共存することが多いが、必ずしも共存するというわけではない。これらの形質は、家系内で、水晶体異常がなくて蜘蛛指だけの人、蜘蛛指と心臓の先天異常のある人、蜘蛛指と水晶体偏位のある人と、同一の優性遺伝子が発生の際片方の形質だけしか現われるにすぎないということがある。したがって、形質間における不完全相関は、別々の遺伝子が関連して、その異常対立遺伝子が同一染色体にあったりなかったりするために起るのではなくて、単一遺伝子の多面効果の表現度が異なるからである。

第3に遺伝子異質性 (Heterogeneity) が考えられる。遺伝子異質性とは、表現形質が同一でもその原因である遺伝子が異なることをいい、白内障あるいは進行性筋萎縮症等に見られるように、表現形質は同一でも遺伝形式が異なっており、遺伝子が異なると説明されている。Reciprocal translocation⁶⁾ であっても、最初には染色体の切断 (Breakage) がおこるのであるから、その切断部分が毎回同一場所とは限らず、そのため遺伝子の欠失あるいは重複がおこる場所は、常に同一遺伝子におこるとは考えにくいからである。

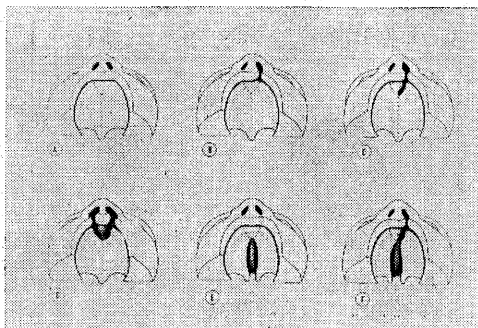
次に先天異常を発生学的見地から考察してみると、この症例は、口蓋破裂、腔前庭瘻を有する鎖肛、心室中隔膜性部欠損を三大主徴としている。

口蓋破裂は第一次および第二次口蓋突起の癒着障害のために生ずるが、当症例は Stark²⁵⁾²⁶⁾ の分類によれば、E型にあたり、胎生第9週の第二次口蓋突起の癒着障害によって生じたと考えられる。(図7)

また、腔前庭瘻を有する鎖肛は、胎生6~9週における肛門膜の破裂異常のために生じたと考えられる。

心室中隔膜性部の一部欠損は胎生第8週時における

図7 口蓋破裂の分類 (Stark)



膜性部の形成不全によって生じたと考えられる。(Edward²⁷⁾, Odgers²⁸⁾)

以上3先天異常所見を正常発生の週別に見ると表3のようになり、この症例の主要3先天異常は、いずれも胎生8~10週における発生異常により生じたと考えられる。(表3) なお、口蓋破裂、心臓の先天異常についての遺伝的報告は多いが、一般に直腸および肛門の先天異常の出生率は、1/500~1/10,000の間の種々の値を示している。(Woolam²⁹⁾ さらに鎖肛に関する家系内出現に関する報告は少ない。家系内に2人以上の出現は今までに16家系が報告されている。Steinら³⁰⁾は、父親が肛門狭窄で、その男児が鎖肛の1例を報告し、優性遺伝を示唆している。Norrisら³¹⁾は、52例の鎖肛症例中2組の姉妹を、Moore³²⁾らは、120例中で1例を、Santulli³³⁾は、120例中3例を報告している。一卵性双生児についてはFeggetter³⁴⁾が1例を、Cozziら³⁵⁾は2例を報告している。遺伝形式を考察しうる報告として、Suckling³⁶⁾は、1家系中4例の鎖肛例を、Seitzら³⁷⁾は、母親とその2人の女兒のいずれにも異常がある例を、Kaijser³⁸⁾は、母親とその2人の女兒に直腸腔瘻を有する鎖肛があり、優性遺伝が考えられ、Van Gelderら³⁹⁾は、同胞に4例の鎖肛がある例を、Weinstein⁴⁰⁾は、1家系内に多数の男子に出現して、劣性遺伝を示唆する例を報告している。

鎖肛に関して遺伝形式をさだかに論ずることが出来にくいのは、多分、死・流産が多いことが影響している、この点の解明がなされるともう少し判明してくるのではなからうか。

この症例について、細胞遺伝学と発生学の2面の見地から考察をすすめてきたが、異常染色体、この場合はt(2p-;13q+)であるが、先天異常との関連は、遺伝子の発現、即ち、その場における遺伝子活動 (gene action) として説明されるのであろう。ことに遺伝子

表3 三主要先天性異常の部位の正常発生

Weeks	C-R.Lmm	心 臓	直 腸 と 肛 門	口 蓋
3:0	2.5~3.5	心 臓 管 形 成	卵黄囊と尿嚢形成	頬咽頭膜破れ原始口窩形成
4.0	4	搏 動 開 始	前腸・中腸・後腸形成	前頭隆起・上下顎突起形成 鼻板形成
5.0	5~8	房室口形成, 心内膜床融合 心房・心室中隔形成開始	尿直腸中隔生ずる 排泄腔膜形成	内・外側鼻突起と鼻窩形成
6.0	10~14	一次中隔心内膜床と融合 二次中隔形成開始	尿生殖洞と肛門直腸 管形成開始	上顎突起正中線に増殖 上唇と一次口蓋形成
7.0	17~22	心室中隔筋性部形成 心房・心室分割	尿直腸中隔完成 尿生殖膜と肛門膜形成	口蓋突起垂直に下行
8.0	28~30	心室中隔膜性部形成	肛門膜周囲膨隆 直腸膨大部形成開始	口蓋突起水平になる
9.0	32~35	房 室 弁 完 成	肛門皺壁形成 肛門陥形成	口蓋突起隔合 二次口蓋形成
10.0	36~39	卵 円 孔 開 存	肛門膜破れ直腸と肛門開通	

の位置効果 (position effect) と多面効果 (multiple effect) を導入して考えるべきであろう。

IV. 結 論

著者らは、多発性先天性異常を呈し、生後110日目に死亡した症例について細胞遺伝学的検索を試みたところ、46, XX, t(2p-;13q+) の核型であった。多発性先天性異常としての表現型は、Eisenmenger's complex, 口蓋破裂, 腔前庭瘻を有る鎖肛であったが、剖検により確認し得た。遺伝学的, 発生学的の2面から、今までの報告例を参考にしつつ, 染色体転座と先天異常発現について論じた。

文 献

- 1) Eisenmenger, V. : Zschr. Klin. Med., 32 Suppl., 1 (1897).
- 2) Taussig, H. B. : Congenital malformations of the heart, 1st ed., p. 633, Cambridge, Harvard University Press, 1960.
- 3) 林 香苗 : 解剖学及び生理学計数, 第1版, 4頁, 東京, 文京書院, 1965.
- 4) Stieda, A. : Arch. Klin. Chir., 70, 555 (1903).
- 5) Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M., & Hungerford, D. H. : Exp. Cell Res., 20, 613 (1960).
- 6) Brøgger, A. A. : Translocation in human chromosomes, 1st ed., p. 11,

- Oslo, Univesitetforlaget, 1967. 7)
- Schmidt, W. & Hatfield, D. : Cytogenetics, 1, 210 (1962).
- 8) Mercer, R. D. & Darakjian, G. : Cleveland Clin. Quat., 30, 225 (1963).
- 9) Ricci, N., Dallapicola, B. & Cotti, G. : Annls. Génét., 11, 111 (1968).
- 10) Lejeune, J., Lafaarcade, J., Salmon, C. & Turpin, R. : Annls. Génét., 6, 3 (1963).
- 11) 牧野佐二郎 : 人類の染色体, 第1版, 155頁, 東京, 紀伊国書屋店, 1963.
- 12) Lee, C. S. N., Bowen, P., Rosenbleem, H. & Linsao, L. : N. Engl. J. Med., 271, 12 (1964).
- 13) Craig, A. P. & Luzzati, L. : Lancet, 2, 445 (1965).
- 14) Van den Berghe, H., Steeno, O., Verreson, H. & De Moor, P. : J. Clin. Endocr., 25, 1246 (1965).
- 15) Summitt, R. L. : Amer. J. Hum. Genet., 18, 172 (1966).
- 16) De Grouchy, J. & Lautmann, F. : Annls. Génét., 11, 192 (1968).
- 17) Laurent, C. & Robert, J. M. : Annls. Génét., 11, 28 (1968).
- 18) Page, A. P. M. : J. Med. Genet., 5, 200 (1968).
- 19) 松田健史 : 医学のあゆみ, 73, 485 (1970).
- 20) Pollani, P. E., Hamerton, F. J., Giaunelli, F. & Carter, C. O. : Cytogenetics, 4, 193

- (1965). 21) **Sturtevant, A. H.** : Genetics, 10, 117 (1925). 22) **Lewis, E. B.** : Adv. Genet., 3, 73 (1950). 23) **Stern, C.** : Principles of human genetics, 2nd ed., p. 43, London, Freeman, 1960.
- 24) **Marfan, A. B.** : Bull. Soc. méd. hôp., 13, 220 (1896). 25) **Stark, R. B.** : Plast. Reconstr. Surg., 13, 20 (1954). 29) **Stark, R. B. & Ehrman, N. A.** : Plast. Reconstr. Surg., 21, 177 (1958). 27) **Edwards, J. E.** : Pathology of Heart (edited by Gould, S. E.), 2nd ed., p. 294, Illinois, Charles C. Thomas, 1960. 28) **Odgers, P. N. B.** : J. Anat., 72, 247 (1939).
- 29) **Woolam, G. L.** : Proc. Mayo Clin., 39, 866 (1964). 30) **Stein, H., Fried, K., Horner, R. & Luttwak, E. M.** : Clin. Genet., 1, 181 (1970). 31) **Norris, W. J., Brophy, T. W. & Brayton, D.** : Surg. Gynec. Obstet., 88, 623 (1949). 32) **Moore, T. C. & Lawrence, B. E.** : Surgery, 32, 352 (1952). 33) **Santulli, T. V.** : Pediatric Surgery (edited by Benson, C. D., Mustard, W. T., Ravitch, M. M., Snyder, W. H., & Welch, K. J.), p. 821, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1962.
- 34) **Feggetter, S.** : Newc. med. J., 19, 20 (1939). 35) **Cozzi, E. & Wilkinson, A. W.** : Surgery, 64, 609 (1968). 36) **Suchkling, P. V.** : Arch. Dis. Childh., 24, 75 (1949). 37) **Seitz, A. & Bautze, H. T.** : Zbl. Gynäk., 73, 1543 (1951).
- 38) **Kajiser, K. & Malmström-Groth, A.** : Acta Paediat. (Uppsala), 46, 199 (1957). 39) **VanGelder, D. N. & Kloepfer, H. W.** : Pediatrics, 27, 334 (1961). 40) **Weinstein, E. D.** : Pediatrics, 35, 715 (1965).

Abstract

The clinical history, necropsic findings, and cytogenetic findings of a baby who showed congenital multiple anomalies and died on 110th day after birth were presented. The cytogenetic analysis of this case revealed a karyotype 46, XX, t(2p-; 13q-). The congenital multiple anomalies of this baby were confirmed by postmortem examination to be the Eisenmenger's complex, harelip, and imperforated anus with recto-vaginal fistula. With reference to the bibliographies, summarization and consideration of the anomalies were performed from both the cytogenetic and congenital aspects. Innumerable interesting studies have been accumulated on the cause of the diversity of phenotype originated from chromosomal translocation. The present authors attempted to explain this problem with the following three conceptions: position effects, multiple effect or pleiotropy, and heterogeneity.

I. Position effect: this conception indicates that the varieties of phenotype may manifest according to the relative position of the adjacent genes, because phenotype may be determined by not only the particular genes but also the loci of those genes.

II. Multiple effect or pleiotropy: this conception indicates that a close mutual relation between the reciprocal characters may originate from the identical gene. Therefore, an incomplete mutual relation in the reciprocal characters may originate not from the existence or non-existence of the allelomorph on the identical chromosome but from differences in the expressivities of the identical gene.

III. Heterogeneity: this conception indicates that identical phenotypes may originate from the action of different genes.

Then, the present authors attempted to inquire into these congenital anomalies embryologically. As a result, every anomaly was proved to originate from developmental disturbances during 8-10 weeks of embryonic stage. As the number of families with two or more members suffering from ano-rectal malformation is few, and the number of still-bones and abortions with this anomalies is many, it is difficult to speculate on the mode of inheritance. Through the survey of many still-bones and abortions with ano-rectal malformations, this pending problem would have come to a satisfactory solution.