

赤白血病 (急性骨髄性白血病 FAB 分類法 M6) での赤芽球系細胞の分裂異常

Erythroleukemia

和泉 堯己*¹ 久島 公夫*² 山下美佐子*³
富士川龍郎*⁴ 田中 公夫*⁵

I Abstract (はじめに)

赤白血病は急性骨髄性白血病 (FABM6) の1つとして分類されているが極めてまれな疾患で白血病の1~3%を占めるに過ぎない。当初は赤芽球系の異常が認められるが後にいわゆる白血病に転化することが多い。今回の検索で骨髄の形態学的 (Micronucleus) 化学的, 細胞遺伝学的 (Chromosome) 考察を試みた。結果として, 形態学的には核網は繊細で多核赤芽球 (小核を含む) 及び核の変形が見られ, 染色体の異常も確認出来たので報告する。

II Introduction (赤白血病について)

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に示す。

表1 FAB分類

型	特徴的所見
I. ALL	ペルオキシダーゼ反応芽球が3%未満
L1	小リンパ芽球, 小児に多い
L2	大リンパ芽球, 混在
L3	Burkitt リンパ腫型細胞
II. AML	ペルオキシダーゼ反応芽球が3%以上
M1	骨髄芽球性
M2	骨髄芽球性・前骨髄球以降への分化
M3	前骨髄球性
M4	骨髄単球性
M5	単球性
M6	赤白血病
M7	急性巨核芽球性白血病

このうち赤白血病 (Erythroleukemia) AML の M6 に属する診断の基準として, 骨髄有核細胞の50%以上が異常な赤芽球系細胞で占められ, 更に大型の異型性の強い赤芽球が見られ, 核網は繊細で多核赤芽球が見られる。

III Material and Method (Micronucleus と Chromosome)

形態学的検索 (Micronucleus)

骨髄血液塗沫標本作製

骨髄穿刺液からガラススライド上に出来るだけ薄い Smear の作製を行い May-Grünwald, Giemsa (pappen heim) 法で染色を行い更に赤芽球系細胞 1000 をカウントしその中にいわゆる Micronucleus (小核) を有する赤芽球系細胞がいくつあるかカウントした。

細胞遺伝学的検索 (Chromosome)

染色体分析は患者から採取した骨髄穿刺液を図1の方法で培養処理した。このような方法で染色体分析し, 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 Cytozenetic Nomenclature] を用い表2にそのおもな記号を示す。

IV Results and Discussion (結果とまとめ)

形態学的検索として表3に Micronucleus をプロミレ (%) で表し, Fig 1, 2, 3, 4 に Micronucleus の実際と赤芽球系細胞の異常を示した。

*1 比治山大学現代文化学部コミュニケーション学科

*2 敬和学園大学 *3 広島文教女子大学

*4 広島アジア友好学院 *5 広島大学原爆放射能医学研究所

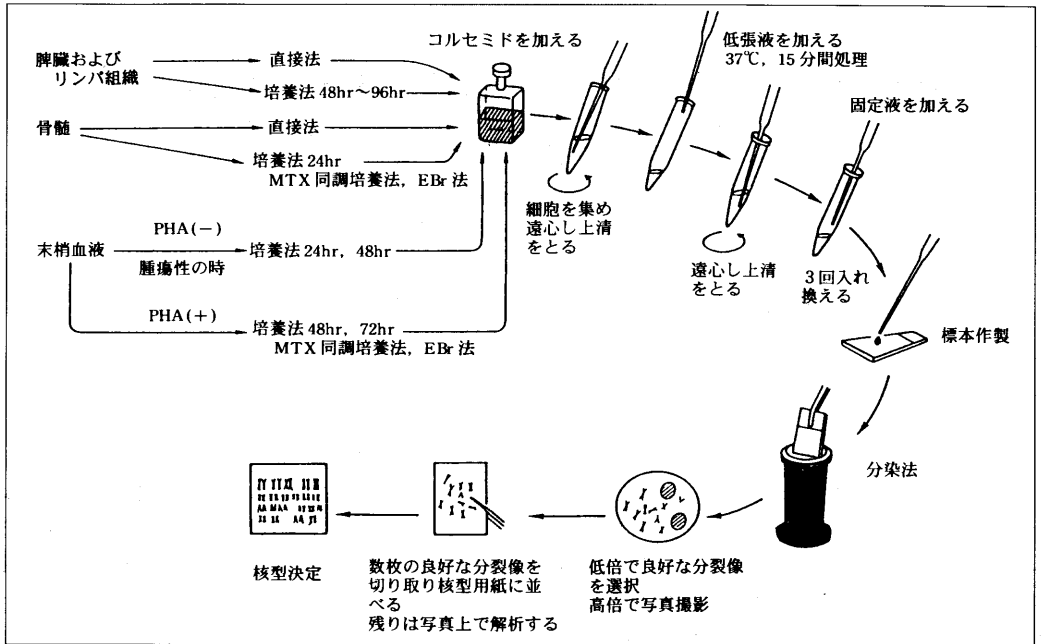


図1 血液細胞の染色体観察の作業行程

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 ; 11)
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 その染色体の切断の生じているバンド

表3 赤白血病 (AML M6) 16症例

症例	年齢,性	病型	Micronucleus (%)
1	61F	Dx	1
2	77F	Dx	1
3	66M	Dx	5
4	38M	Dx	1
5	70F	Dx	4
6	69M	Dx	2 2
7	58M	Relapse	1
8	76M	Relapse	1 5
9	64M	Dx	2
10	74F	Dx	3 4
11	56M	Dx	4 2
12	42F	Dx	2
13	82F	Dx	1
14	58M	MDS→M6 Tx Relapse	3 9
15	47F	Remission	5
16	73M	Dx	1

細胞遺伝学的検索として16症例の染色体異常とその異常数を表4に示した。また、図2に Micronucleus と染色体異常との関連を表したものを示した。

赤白血病 (M6) は極めてまれな症例である。形態学的には、Fig 1, 2, 3, 4 で示した様に赤芽球系細胞が骨髓芽球に比較しても正常に比して大型が多く見られ、しかも核が変形した赤芽球系細胞が数多く見られた。

赤白血病の染色体分析は表4に示した様に、解析不可の1例を除く15症例中(症例2, 4, 7, 9, 12, 13, 16) …A群は染色体は正常核型を示し、(症例3, 5, 15) …B群は単純数的異常が見られ更に残り5例(症例6, 8, 10, 11, 14) …C群は非常に複雑な異常を示した。1細胞あたりの異常数もその様な傾向を示し、染色体異常の程度は3群に分類することができた。全赤芽球あたりの Micronucleus (小核) の頻度も表3, 表4の分類と全く一致した。

これらの事は、染色体異常が赤芽球系細胞の形態異常が生じている事を示している。更にB, C群の中に

表4 赤白血病 (AML M6) 16症例の染色体異常とその異常数

症例	年齢,性	病型	核型	異常染色体数
1	61F	Dx	ND	ND
2	77F	Dx	46,XY	0
3	66M	Dx	46,XY,+13,-15/i45,XY,ldem,-21	2
4	38M	Dx	46,XY	0
5	70F	Dx	44,XX,-8,-17	2
6	69M	Dx	46,XY,+5,-12/46,XY,+8,-14/45,XY,-5,-7,-9,+mar1,+mar2/47,XY,-5,add(19),+mar1,+mar2	9
7	58M	Relapse	46,XY	0
8	76M	Relapse	45,XY,-11,-17,-20,add(11),add(17)/45,XY,idem,add(17),-20	5
9	64M	Dx	46,XY	0
10	74F	Dx	38-47,X,-X,add(4),-5,-7,add(8),-11,add(13),add(14),der(14)t(7;14),-16,add(17),add(19),-19,-22	20
11	56M	Dx	69-92,XY,+1,+1,+2,+2,+3,del(3)x2,+4,+5,+5,+6,+7,+10,+12,+13,add(14),+17,-18,+20,+21,+21,+22,+mar1,+mar2,+mar3	28
12	42F	Dx	46,XY	0
13	82F	Dx	46,XX	0
14	58M	MDS→M6 Tx Relapse	57-65,XY,+Y,add(1),+del(1),+2,add(3),+4,+del(6),+add(8),+10,+10,+12,+12,+13,+15,+add(16),+18,+add(19),i(21q),add(21),add(21)x2,+mar1,+mar2	23
15	47F	Remission	47,XX,+10/47,XX,+9/46,XX	2
16	73M	Dx	46,XY	0

MDS: 骨髄異形性症候群 AML: 急性骨髄性白血病

Dx: 初診時 Relapse: 再発時 Remission: 寛解時 Tx: 治療後

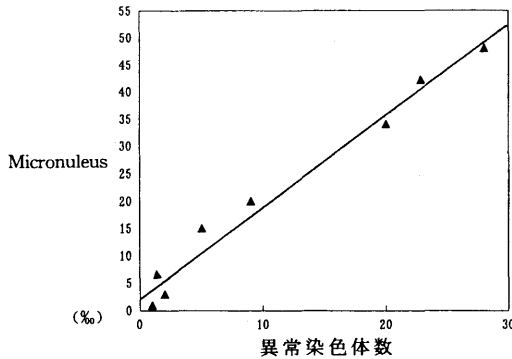


図2 Micronucleusと異常染色体数

数的異常が多い事、特にC群では染色体のモードが46本以外に45本、38~47本、69~92本、57~65本と構造異常と共に数的異常がみられた。これらの事は赤白血病(AML, M6)の症例の約半数の症例では細胞分裂時のM期のスピンドル形成などの異常が深く関与していると思われる。このような異常は他の急性白血病(AML)では殆どみられない。今後M期に関するBUBIなどの蛋白の発現異常や遺伝子異常を調べる事が大切である。結論として、赤白血病の染色体異常はすべてに共通する核型異常は認められず、染

色体異常から赤白血病を診断することは困難である。しかしながら、今回の検索で図2で明らかな様にMicronucleusが高い頻度で見られる症例では異常染色体が極めて多く、その核型も極めて多様であることが判明した。

参考文献

- 1) ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature-High Resolution Banding Cytogenet. Cell Genet, 31: 1~32, 1981
- 2) 田中 公夫: Cytogenetic techniques for hematological diseases I, Medical technology, Vol.14, No.4, 1986
- 3) 鎌田 七男: 染色体標本の作り方 検査と技術, 16 (144~148), 1998
- 4) Anne Slavotinea: The frequency of micronuclei in bone marrow erythroblasts during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia, Mutation Research, 303 (11~18), 1993

(受理 平成10年10月1日)

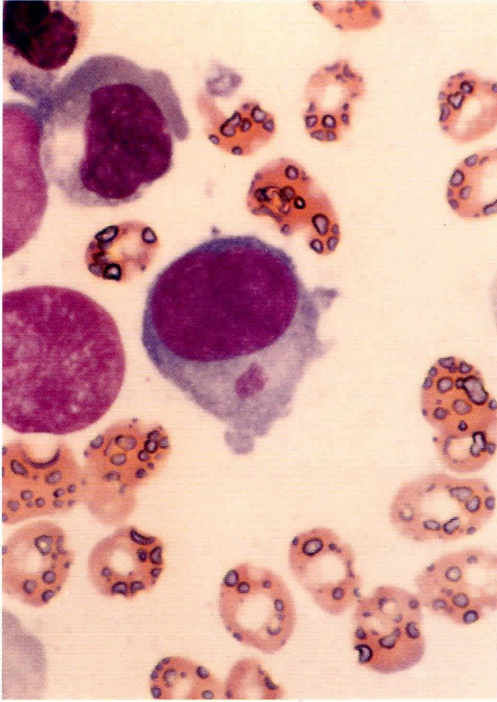


Fig 1 AML (M6) Micronucleus

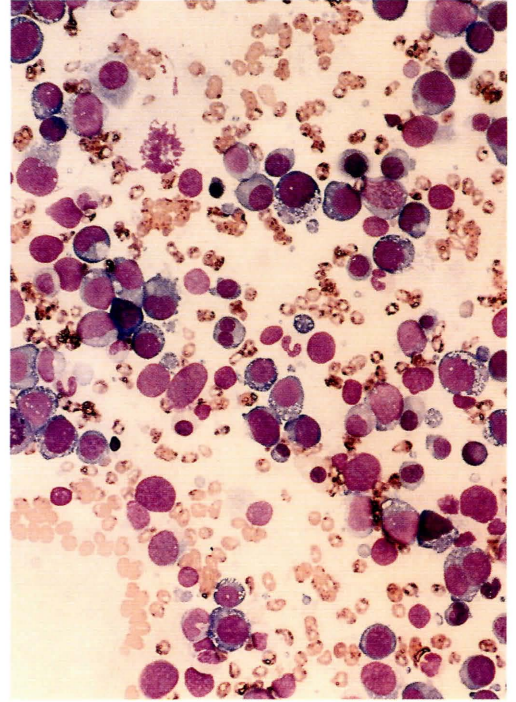


Fig 2 赤芽球 (M6)

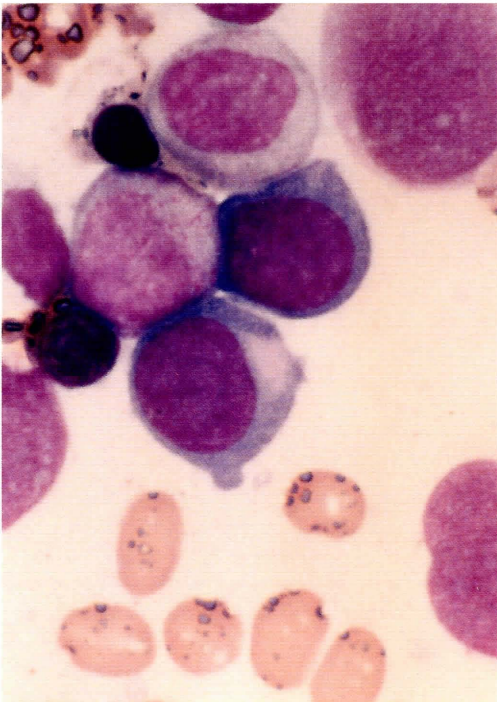


Fig 3 赤芽球 (M6)

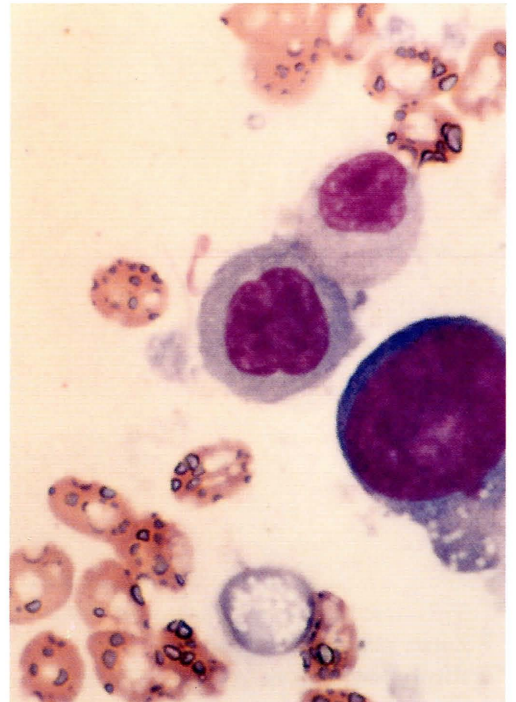


Fig 4 赤芽球 (M6)

Abstract

AML (M6) Micronucleus

Takaki IZUMI^{*1}, Kimio KUSHIMA^{*2}, Misako YAMASHITA^{*3},
Tatsuo FUJIKAWA^{*4} and Kimio TANAKA^{*5}

Micronuclei and chromosome aberrations found in bone marrow erythroblasts with AML M6.

Micronuclei are small, intracytoplasmic bodies containing DNA that occur in interphase cells.

The frequency of micronuclei in the erythrocyte precursor has been scored by chromosome aberrations.

(Received October 1, 1998)

*1 Hijiya University, Faculty of Contemporary Culture, Department of Communication

*2 Keiwa Gakuen University

*3 Hiroshima Bunkyo Women's College

*4 Hiroshima Asian Friendship Academy

*5 Hiroshima University Research Institute Nuclear Medicine and Biology