

眼病変を伴う 14 番環状染色体症の 1 例

久富 智朗¹⁾, 吉良龍太郎²⁾, 坂本 泰二¹⁾, 猪俣 孟¹⁾¹⁾九州大学医学部眼科学教室, ²⁾九州大学医学部小児科学教室

要 約

背景: 14 番環状染色体症は, てんかん, 発育発達の障害, 頸部顔面の形態異常を特徴とする稀な染色体異常である。眼科領域では眼底黄斑部の黄白色斑, 網膜周辺部の色素沈着を合併する症例が報告されている。

症 例: 症例は, 29 歳女性である。生後 4 か月からてんかん発作のため治療を受けていた。発育発達の障害, 瞼裂狭小, 鼻根部平坦, 大耳介, 高口蓋, 短頸がある。染色体検査で, q 32.3 領域に切断部位をもつ 14 番環状染色体症が証明された。眼科的には, 右眼-3.00 D, 左眼-1.50 D の屈折異常があり, 両眼に白内障がみられ, 前嚢下に少

数の点状の皮質の混濁があった。眼底黄斑部に顆粒状の黄白色斑が, 中間周辺部に小黄白色斑があった。

結 論: 従来, 14 番環状染色体症のうち, 14 q 32.2 付近で切断されたものは眼底病変を伴うと報告されてきた。本症例は 14 番染色体 q 32.3 領域が切断され, 眼底病変を伴っていた。(日眼会誌 104: 121-124, 2000)

キーワード: 14 番環状染色体, 網膜色素斑, てんかん, 発育発達の障害

A Case of Ring 14 Chromosome with Ocular Manifestations

Toshio Hisatomi¹⁾, Ryutaro Kira²⁾, Taiji Sakamoto¹⁾ and Hajime Inomata¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kyushu University Faculty of Medicine²⁾Department of Pediatrics, Kyushu University Faculty of Medicine

Abstract

Background : Ring 14 chromosome has been reported to be associated with mental retardation, craniofacial dysmorphism, and epilepsy. Flecked and/or pigmented retina are also ocular manifestations of this disease.

Case : A 29-year-old female suffered from seizures and developmental and growth delay. Narrow palpebral fissure, broad flat nose, large auricula, high arched palate, and short neck were present. Chromosomal analysis disclosed her ring 14 chromosome (p 11.2 q 32.3). Ophthalmologically, cortical cataract, refractive error (right-3.00 D, left-1.50

D), and yellow-white flecks in the macula and yellow-white spots in the mid-peripheral retina in both eyes were present.

Conclusions : To date, ophthalmic changes concomitant to a breakpoint at 14 q 32.2 have been reported. We report a case of ring 14 chromosome with breakpoint at 14 q 32.3 which showed yellow flecks in the macula and mid-peripheral retina. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 121-124, 2000)

Key words : Ring 14 chromosome, Retinal pigmentation, Epilepsy, Mental retardation

I 緒 言

14 番環状染色体症は Gilgenkrantz ら¹⁾が 1971 年に最初に報告した稀な染色体異常で, 薬剤抵抗性のてんかん, 発育発達の障害, 小頭症, 後頭扁平, 両眼隔離, 内眼角贅皮, 鼻根部平坦, 低位で大きい耳介, 高口蓋, 短頸などの頸部, 顔面の形態異常を特徴とし, 眼底異常, 筋緊張の異常, 反復する上気道感染, 脳室拡大などの合併が報告^{2)~4)}されている。眼科領域では眼底黄斑部の黄白色斑, 網膜周辺

部の色素沈着を合併する症例が報告^{5)~7)}されている。環状染色体は長腕, 短腕の両方で切断が起こり, 末端が欠失し, 元の切断端同士ではなく長腕と短腕が接合することによって生じる。このため, 表現型は短腕と長腕それぞれの欠失の特徴を合わせ持つ。14 番環状染色体症の臨床症状は 14 q 欠失症例とほぼ共通し, 長腕の欠失によるものと考えられている。眼底病変は 14 番染色体 q 32.2 領域が欠失した場合に生じることが報告されている。我々は眼底黄斑部にドルーゼン様の顆粒状の黄白色斑が, 中間

別刷請求先: 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学医学部眼科学教室 久富 智朗

(平成 11 年 5 月 17 日受付, 平成 11 年 8 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to: Toshio Hisatomi, M.D. Department of Ophthalmology, Kyushu University Faculty of Medicine, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received May 17, 1999 and accepted in revised form August 18, 1999)



図1 脛裂狭小があり,鼻根部が平坦である。

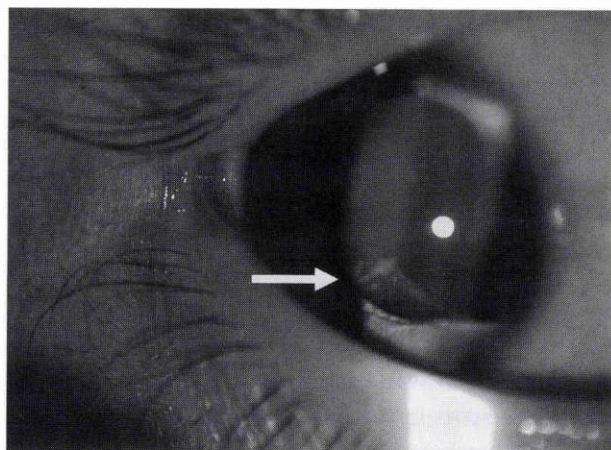


図2 白矢印は右眼の点状の白内障を示す。

周辺部に小黄白色斑がみられた, q 32.3 領域に切断部位をもつ 14 番環状染色体症の症例を経験した。

II 症 例

29 歳, 女性. 正常妊娠, 正常分娩. 生後 4 か月からてんかん発作を生じ, 内服治療を受けていた. 発育発達の障害があり (IQ ≤ 35), 外表奇形では脛裂狭小, 鼻根部平坦, 大耳介, 高口蓋, 短頸がみられた. てんかんは薬剤治療に対し抵抗性で, 学童期まで月 1 回程度発作があり, その後自然軽快し, 19 歳を最後に発作を生じていない. 14 番環状染色体症の遺伝例が報告^{8)~9)}されているが, 本症例は両親ともに染色体異常はなく, 家族歴はない。

29 歳時に染色体検査で, 14 番環状染色体症を指摘された. 眼位, 眼球運動正常で, 角膜, 虹彩に異常はなかった. 右眼 -3.00 D, 左眼 -1.50 D の屈折異常があり, 裸眼視力は右眼 0.3, 左眼 0.3, 矯正視力は右眼 0.8, 左眼 1.0 であった. 両眼に白内障があり, 前囊下に少数の点状の皮質の混濁を生じていた. 眼底検査で黄斑部にドルーゼン様の顆粒状の黄白色斑が, 中間周辺部にはこれよりやや大きな黄白色斑があった. 視神経乳頭, 網膜血管などには異常はなかった. 末梢血の白血球を用いた染色体検査は

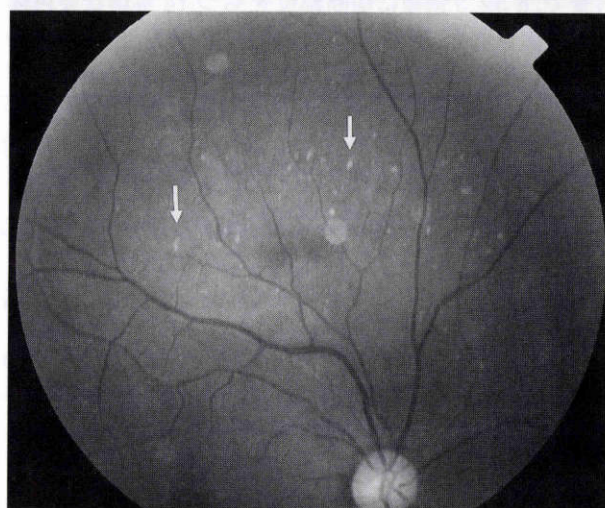
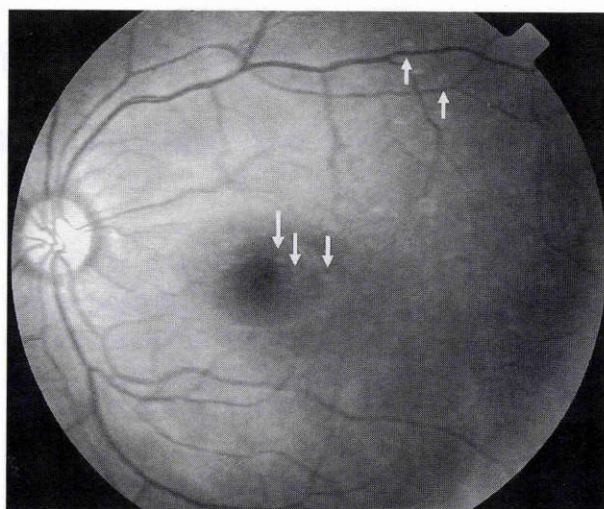


図 3

上: 左眼底黄斑部にドルーゼン様の顆粒状の黄白色斑が散在している (矢印).

下: 右眼中間周辺部にはこれよりやや大きな黄白色斑がみられる (矢印). (1/4 乳頭径大の白斑は人工産物)

mos 46, XX, r(14) (p 11.2 q 32.3) / 46, XX, dicr(14; 14) (p 11.2 q 32.3; p 11.2 q 32.3) / 45, XX, -14 で, 100 細胞中 94 細胞で 46, XX, r(14) (p 11.2 q 32.3), 4 細胞で 46, XX, dic r(14; 14) (p 11.2 q 32.3; p 11.2 q 32.3), 2 細胞では 45, XX, -14 であった。

III 考 按

14 番環状染色体症の過去の報告¹⁰⁾では長腕の切断部位は大部分が q 32 で, 一部が q 24 である. 本症例では染色体検査は, mos 46, XX, r(14) (p 11.2 q 32.3) / 45, XX, -14 / 46, XX, dicr(14; 14) (p 11.2 q 32.3; p 11.2 q 32.3) であった. 大部分の 94 細胞では, 14 番環状染色体がみられた. これ以外の 4 細胞は, 46, XX, dic r(14; 14) (p 11.2 q 32.3; p 11.2 q 32.3) で, 細胞周期の中期から後期にかけて 2 本の染色分体が交差し, 分離する段階で両端に動原体を持つ一本の大きな環状染色体となったと考えられ

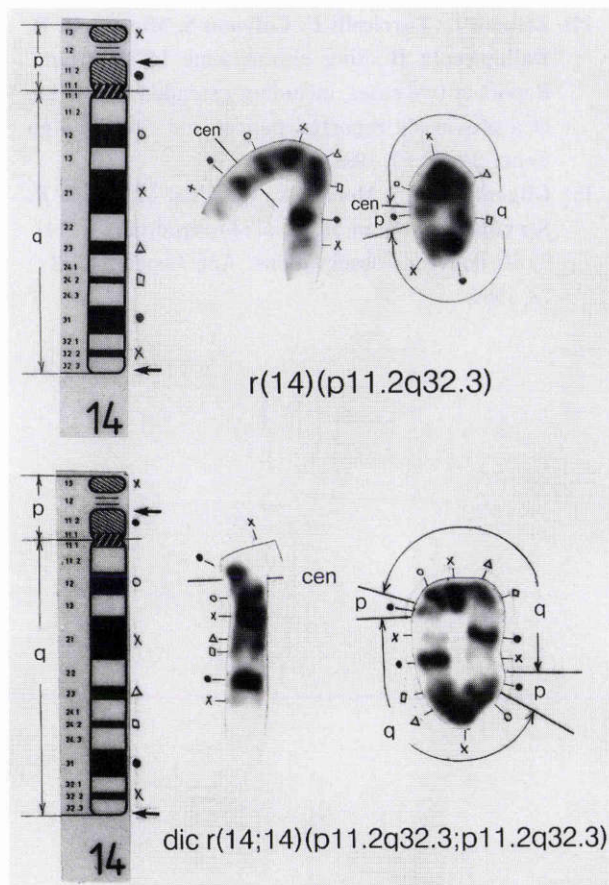


図 4 末梢血の白血球から得た高精度分染法による 14 番染色体核型。

左が正常模式図, 中央: 正常染色体, 右: 環状染色体,
上: $r(14)(p11.2q32.3)$, 下: $dic r(14;14)(p11.2q32.3;p11.2q32.3)$

る。また, 2 細胞では 45, XX, -14 で細胞分裂の過程で環状染色体が失われモノソミーとなったと推測される。本症に典型的なてんかんは, すべての報告例にみられ, 眼病変を伴わない症例があることから, 眼病変の遺伝子座は 14 番染色体長腕のより近位端に存在すると考えられる。

本症は Gilgenkrantz ら¹⁾が最初に報告した染色体異常で, Iselius ら⁵⁾が初めて眼病変として黄斑部の大きさ・色調の異なる小円形の黄白色斑がみられたことを報告した。それ以降, 大部分の症例では黄斑部の黄白色斑, 周辺部網膜の色素沈着などの眼底異常を伴うことが報告された。Howard ら¹⁰⁾が 14 番染色体 $q32.3$ の領域に切断部位があり, 眼病変を伴わない 1 例を報告し, 以前に報告のあった 17 例と比較して長腕の切断部位が $q32.2$ より近位端であれば, 眼底病変を合併すると結論した。本症例はより遠位端の D 14 $q32.3$ 領域に切断部位があり, 眼底には黄斑部に顆粒状の黄白色斑が, 中間周辺部に小黄白色斑がみられた。今回みられた点状の白内障については, 以前の症例では報告はなかった。現在幾つかの 14 $q32$ 部分の異常が報告¹¹⁾されているが, Keyeux ら¹²⁾, Linsley ら¹³⁾は分子生物学的手法を用いて, D 14 $q32$ 近傍にある

3 つのマーカー, $\alpha 1$ -antitrypsin (PI), D 14 S 1, immunoglobulin heavy chain (IGH) の遺伝子座の位置関係を調べ配列が cen -PI-D 14 S 1-IGH であり, 14 番環状染色体症での長腕切断部位がそれぞれ PI-D 14 S 1 間, D 14 S 1-IGH 間であったと報告している。D 14 S 1 は $q32.2$ に, IGH は $q32.3$ に位置することが知られている。このうち, Keyeux ら¹²⁾, Gilgenkrantz ら¹⁵⁾の症例では眼底病変がみられた。これらのことから, 眼底病変の責任部位は $q32.2 \sim 32.3$ 付近にあると考えられるが, 確定にはより詳細な検索が必要である。

文 献

- 1) Gilgenkrantz S, Cabrol C, Lausacker C, Hartleyb ME, Bohe B: Le syndrome Dr. Étude d'un nouveau cas (46, XX, 14 r). *Ann Genet* 14: 23—31, 1971.
- 2) Abe T, Misawa S, Nishioka K, Okuno T, Nakagome Y: Formation of a ring chromosome 14 subsequent to the de novo 13/14 reciprocal translocation: A new cytogenetic evidence obtained by the nucleolusorganizer staining. *Ann Genet* 21: 109—112, 1978.
- 3) Amarose AP, Dorus E, Huttenlocher PR, Csaszar S: A ring 14 chromosome with deleted short arm. *Hum Genet* 54: 145—147, 1980.
- 4) Lippe BM, Sparkes RS: Ring 14 chromosome: Association with seizures. *Am J Med Genet* 9: 301—305, 1981.
- 5) Iselius L, Ritzen M, Bui T-H, Olsson K, Ekbl O: Ring chromosome 14 in a mentally retarded girl. *Acta Paediatr Scand* 69: 803—806, 1980.
- 6) Ieshima A, Takeshita K, Yamamoto K: Ring 14 chromosome with decreased bone mineral content in two pubertal girls. *Jpn J Hum Genet* 28: 35—43, 1983.
- 7) Clark DI, Howard PJ, Patterson A: Ocular findings in a patient with deletion short arm chromosome 5 (cri du chat) and ring chromosome 14. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105: 723—725, 1986.
- 8) Bowser RS, Buckton KE, Ratcliffe SG, Syme J: Inheritance of a ring 14 chromosome. *J Med Genet* 18: 209—213, 1981.
- 9) Matalon R, Supple P, Wyandt H, Rosenthal IM: Transmission of ring 14 chromosome from mother to two sons. *Am J Med Genet* 36: 381—385, 1990.
- 10) Howard PJ, Clark D, Dearlove J: Retinal/macular pigmentation in conjunction with ring 14 chromosome. *Hum Genet* 80: 140—142, 1988.
- 11) McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1998.
- 12) Keyeux G, Gilgenkrantz S, Lefranc G, Lefranc MP: Molecular characterization of a ring chromo-