

トリソミー9モザイクの2例

上甲由梨花¹⁾・松原 裕子²⁾・安岡 稔晃²⁾・森本 明美²⁾・内倉 友香²⁾
宇佐美知香²⁾・藤岡 徹²⁾・松元 隆²⁾・松原 圭一²⁾・杉山 隆²⁾

1) 松山赤十字病院 産婦人科

2) 愛媛大学医学部 産科婦人科学

Two cases of trisomy 9 mosaicism

Yurika Joko¹⁾・Yuko Matsubara²⁾・Toshiaki Yasuoka²⁾・Akemi Morimoto²⁾・Yuka Uchikura²⁾
Tomoka Usami²⁾・Toru Fujioka²⁾・Takashi Matsumoto²⁾・Keiichi Matsubara²⁾・Takashi Sugiyama²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Matsuyama Red Cross Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

トリソミー9モザイク (Trisomy 9 Mosaicism: T9M) は、頭蓋、顔面、心臓、泌尿器、骨格、中枢神経系 (CNS) の形態異常など、多彩な臨床像を呈する生命予後不良で稀な疾患である。今回我々は、T9Mの2例を経験したので報告する。

【症例1】37歳、G1P0。自然妊娠成立。妊娠26週に胎児発育不全および発育停止のため、当院紹介受診となった。入院時の胎児超音波検査では明らかな形態異常は認められなかった。妊娠27週、胎児機能不全にて、緊急帝王切開を施行した。児体重532 g (-3.5SD)、胎盤の染色体検査は47,XY,+9、児の末梢血染色体検査は46,XYと胎盤限局性モザイクの所見であったが、生後8ヶ月の末梢血を用いて9番染色体FISH検査を行った結果、T9Mと診断された。現在7歳で、難治性てんかん、喉頭軟化症、摂食障害、停留睾丸、黄斑低形成のために外来通院中である。【症例2】37歳、G1P0。自然妊娠成立。妊娠37週の妊婦健診で羊水過多を認め、当院紹介受診となった。胎児超音波検査にて心拡大、右胸水、皮下浮腫、心室中隔欠損、肺動脈閉鎖、単一臍帯動脈を認めた。妊娠38週、帝王切開で2,334 g (-1.4SD)の男児を娩出した。出生後、呼吸状態が不安定となり、人工呼吸器管理となった。児の末梢血染色体検査を行い、T9Mと診断された。肺低形成、肺高血圧、原因不明のアシドーシスにて生後2ヶ月で永眠となった。

T9Mは臨床症状が多彩であり、出生前の胎児超音波検査で特徴的な所見はない。また、臓器ごとにモザイク率が異なることや、モザイク率が予後を反映しないことも報告されている。出生前の胎児超音波検査や羊水検査の結果で、予後を正確に推測することはできず、出生前のカウンセリングは慎重に実施する必要がある。出生後も臨床症状をみながら、診断には適切な時期及び適切な検査方法の選択が必要である。

In this report, we describe two cases of trisomy 9 mosaicism (T9M).

Case 1:

A 37-year-old female was referred to our hospital for fetal growth restriction. Ultrasonography showed no obvious fetal morphological abnormality. At 27 weeks of gestation, cesarean section was performed for non-reassuring fetal status. At 8 months of age, fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 9 was performed, and the male infant was diagnosed with T9M. He is now 7-years-old and needs outpatient treatment.

Case 2:

A 37-year-old female was referred to our hospital for polyhydramnios. Fetal ultrasound showed cardiac enlargement, right pleural effusion, subcutaneous edema, ventricular septal defect, pulmonary artery obstruction, and single umbilical artery. At 38 weeks of gestation, the male infant was delivered by cesarean section, diagnosed with T9M, and died at age 2 months.

Trisomy 9 mosaicism is associated with a variety of clinical manifestations and a lack of characteristic findings on fetal ultrasonography. Reports reveal that the mosaicism rate varies from organ to organ and does not reflect prognosis. Furthermore, amniotic fluid examination cannot accurately predict prognosis. Therefore, prenatal counseling should be conducted carefully. Clinical symptoms should be closely monitored after birth to diagnose this disease accurately at the appropriate time.

キーワード：トリソミー9モザイク，胎児発育不全，胎児機能不全

Key words：trisomy 9 mosaicism, fetal growth restriction, non-reassuring fetal status

緒 言

トリソミー9モザイク (Trisomy 9 Mosaicism: T9M) は、頭蓋、顔面、心臓、泌尿器、骨格、中枢神経系 (CNS) の形態異常など多臓器に影響を及ぼす染色体異常で、稀な疾患である。現在までに100例ほどの報告しかなく、その詳細は不明である¹⁾。今回我々は、T9Mの2例を経験したので報告する。

症 例

症例1は、37歳、1妊0産、既往歴、家族歴に特記事項なく、自然妊娠成立後、近医において妊婦健診を受けていた。妊娠21週の健診で推定胎児体重が-1.5SDであり経過観察されていたが、妊娠26週、胎児発育不全および発育停止が疑われたため、当院に紹介され受診した。胎児発育不全に対し、妊娠27週0日より入院管理となった。入院時の胎児超音波検査では、推定胎児体重576 g (-3.2 SD)、BPS：6点 (羊水量：2点、胎動：2点、筋緊張：2点、胎児呼吸様運動：0点、NST：0点) であった。臍帯動脈拡張期血流の途絶を認めた。明らかな胎児形態異常所見は認められなかった。血液検査所見では、血算、生化学、凝固機能等に異常所見は認めず、TORCH症候群検査も陰性であった。ベタメタゾン12 mg筋肉注射を2日間施行した。また、妊娠27週1日より有痛性の子宮収縮を不規則に認めたため、リトドリ

ン塩酸塩の点滴 (50 μ g/min) を開始した。子宮収縮がコントロールできれば羊水検査を検討していた。しかし、妊娠27週4日に胎児心拍数陣痛図にて遅発一過性徐脈や変動一過性徐脈が頻発したため、胎児発育不全および発育停止、胎児機能不全に対し、帝王切開を施行した。児は体重532 g (-3.5 SD) の男児、Apgar score 5/6 (1分値/5分値) であった。出生後、児は自発呼吸なく徐脈を認めたため、人工呼吸器管理となった。停留精巣を認めたが、その他の形態異常を認めなかった。胎盤重量は95 gであり、臍帯辺縁付着を認めた。臍帯動脈血は採取不可であった。胎盤染色体G分染法の結果、47,XY,+9であった (図1)。児の末梢血G分染法の結果、46,XYであり、胎盤限局性モザイクと診断した。生後4ヶ月で抜管するも喉頭軟化症と診断され、生後6ヶ月より再挿管し人工呼吸管理、1歳3ヶ月で気管切開となった。生後7ヶ月時にシリーズ形成性スパズムが出現し、West症候群と診断され、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパムが投与されている。表現型より胎盤限局性モザイクではなく、児自身にも何らかの変化があるのではないかと考え、ご両親の同意を得て、生後8ヶ月の児の末梢血9番染色体FISH検査を行った。結果はish 9 (CEP 9 \times 3) [5]/9 (CEP 9 \times 2) [145] (モザイク率3.3%) であった (図2)。生後8ヶ月で黄斑低形成を指摘された。現在7歳であり、難治性てんかん、喉頭軟化症、摂食障害、停留精巣、黄斑低形成で外来通院中で

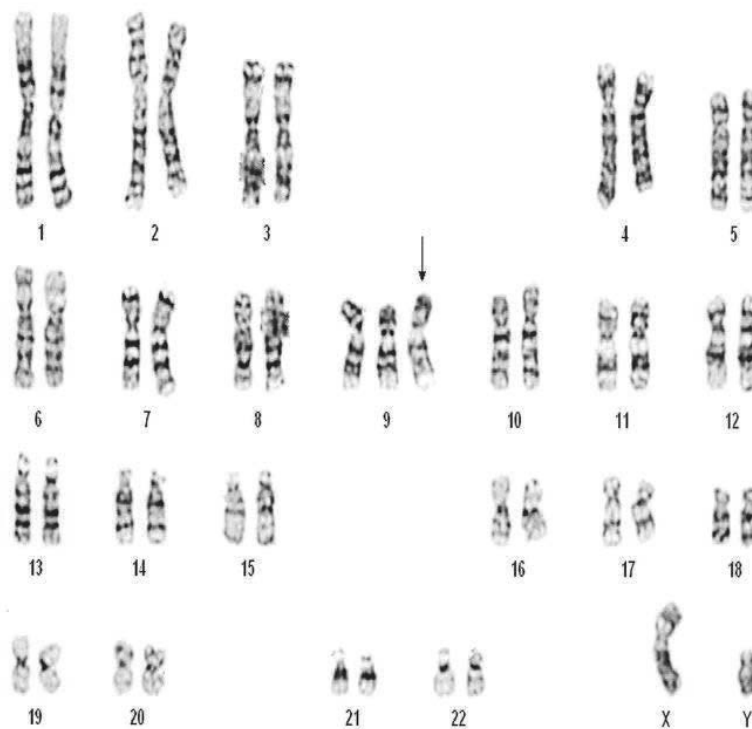


図1：胎盤の染色体G分染法
47,XY,+9であった。

ある。また、重度の精神発達遅延を認め、日常生活は、在宅用人工呼吸器を使用し、体位保持、排泄、食事など全面的介助が必要な状況である。

症例2は、37歳、1妊0産、既往歴、家族歴に特記事項なく、自然妊娠成立後、近医にて妊婦健診を受けていた。妊娠37週の妊婦健診で羊水過多を認め、当院へ紹介受診となった。胎児超音波検査にて推定胎児体重2,311 g (-1.3 SD)、心拡大(心胸郭面積比50.9%)、右胸水、皮下浮腫、心室中隔欠損、肺動脈閉鎖、単一臍帯動脈を認めた。BPSは10点であった。血液検査では血算、生化学、凝固機能等に異常所見は認めず、TORCH症候群検査も陰性であった。胎児適応により、妊娠38週1日に帝王切開を施行した。児は2,334 g (-1.4 SD)の男児、Apgar score 2/3(1分値/5分値)、臍帯動脈血pH 7.353であった。出生後、呼吸状態が不安定であり、人工呼吸器管理となった。肺低形成、心室中隔欠損、肺動脈閉鎖、脳室拡大、両側水腎症を認めた。児の出生後の末梢血G分染法では47,XY,+9 [8] /46,XY [12] モザイク率40%のT9Mであった。原因不明のアシドーシス、高乳酸血症が遷延し、生後2ヶ月で永眠となった。

考 案

トリソミー9 (T9) は正常な9番染色体が1本過剰にある染色体異常であり、1973年にFeingoldとAtkinsが初めて報告した²⁾。T9のほとんどは自然流産となると報告されている³⁾。一方、T9Mは、トリソミー細胞と正

常細胞とが共存する場合をいい、モザイク率は4-80%と広範にわたることが知られている¹⁾。T9Mは、周産期死亡率の高い予後不良な染色体異常であり、現在までに100例ほどの報告があるが、臨床経過や予後を含め、詳細については不明である。

T9Mに関連する症状や所見は、余分な染色体を持つ細胞の割合によって、その範囲や重症度が大きく異なるようである^{4,5)}。症状としては、特異顔貌(小頭、小顎、眼裂狭小、眼裂斜上、眼球陥没、耳介低位、耳介変形、球根状の鼻)や胎児発育不全、心臓の構造異常(先天性心疾患)などである。また、筋骨格系、泌尿器系や他の身体的異常を伴うこともある。知的障害を認めることが多く、重症度は様々である。Mindy et al.¹⁾は弱視、乱視、瞳孔偏位などの視覚障害や難聴、横隔膜弛緩などの症状を伴うT9Mを報告している。症例1では視覚障害が認められた。

T9Mの生命予後は一般に不良であり、1歳までの生存率は50%といわれている⁶⁾。しかし、モザイク率には幅があり、合併する形態異常が多岐にわたり、臨床症状や重症度も幅が広い。モザイク率は不明であるが24歳のT9Mの長期生存の報告もある⁷⁾。Arnold et al.⁶⁾によると、末梢血リンパ球モザイク率が58%と高いにも関わらず、正常発達の2歳児がおり、末梢血リンパ球や皮膚繊維芽細胞のモザイク率の程度は重症度や生命予後を反映せず、臓器によってモザイク率がかなり違う症例があるとの報告もある。

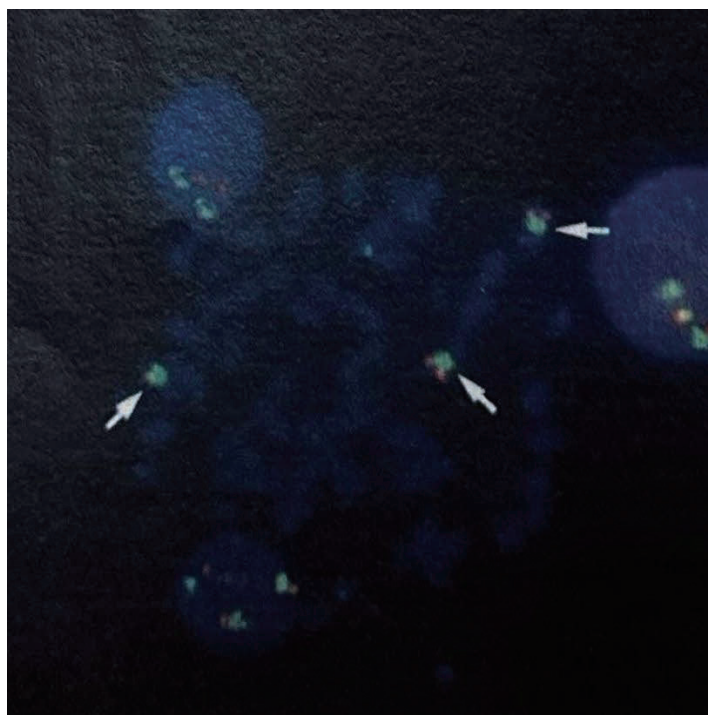


図2：児の末梢血9番染色体FISH検査
150細胞分析の結果9番染色体のシグナル数3つのもの(トリソミー9細胞)を5細胞確認した。→はシグナル数3つの細胞を示している。

症例1では、末梢血9番染色体FISH検査の結果、モザイク率は3.3%と低かった。しかし、重度の精神発達遅延を認め、日常生活は全面的介助が必要な状況であり、末梢血のモザイク率は臨床症状の重症度を反映していなかった。

また、Li et al.¹⁾は、G分染法でモザイクが診断できたのは44%であったと報告している。G分染法では、染色体の観察は少なくとも20細胞を観察するが、この場合、モザイク率14%以上の異常を95%の信頼度で否定しているに過ぎず、つまり、低頻度モザイクは検出できないことがある。T9Mは、数%の低頻度モザイクであることが少なくなく、G分染法では検査が困難であると考えられる。診断にはマイクロアレイやFISH検査も必要である。

次子再発率についてであるが、モザイクの成因は受精卵の卵割期に偶然起きた染色体不分離に基づくものであり、極めて低いと考えられる。また、母体の高齢化との関連についてはないと考えられている。しかし、近年両親の高齢がリスクとなっている可能性の報告¹⁾もあり、今後症例の蓄積が必要である。

T9Mは、臨床症状が多彩であり個人差も大きい。臓器ごとにモザイク率が異なる場合や、モザイク率が生命予後を反映しない場合もある。出生後も、注意深く臨床症状を観察し、診断には適切な時期に適切な検査方法の選択が必要である。

また、出生後でも、臨床所見で診断を下すのは困難であるので、出生前の羊水検査や胎児超音波検査で、症状や長期予後を推定するのは不可能である。万が一、出生前検査でT9Mが認められた場合のカウンセリングは、モザイク率が低くても、本症例や既報告例をもとに、幅のある所見、症状を提示する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Li M, Glass J, Du X, Dubbs H, Harr MH, Falk M, Smolarek T, Hopkin RJ, Zackai E, Sheppard SE. Trisomy 9 mosaic syndrome: Sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review, and suggested clinical guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2021; 185: 2374-2383.
- 2) Feingold M, Atkins L. A case of trisomy 9. *Journal of Medical Genetics* 1973; 10: 184-187.
- 3) Ferreres JC, Planas S, Martínez-Sáez EA, Vendrell T, Peg V, Salcedo MT, Cajal SRY, Torán N. Pathological findings in the complete trisomy 9 syndrome: Three case reports and review of the literature. *Pediatric and Developmental Pathology* 2008; 11: 23-29.
- 4) Diaz-Mares L, Molina B, Carnevale A. Trisomy 9 mosaicism in a girl with multiple malformations. *Ann Genet* 1990; 33: 165-168.
- 5) Tropp MR, Currie M. Mosaic trisomy 9; two additional cases. *Hum Genet* 1997; 38: 131-135.
- 6) Arnold GL, Kirby RS, Stern TP, Sawyer JR. Trisomy 9: review and report of two new cases. *Am J Med Genet* 1995; 56(3): 252-257.
- 7) Bruns DA, Campbell E. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: Birth information, medical conditions, and developmental status. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015; 167: 997-1007.

【連絡先】

上甲由梨花
日本赤十字社松山赤十字病院産婦人科
〒790-8524 愛媛県松山市文京町1
電話：089-924-1111 FAX：089-922-6892
E-mail：yuyu.15.nw@gmail.com