

琉球大学学術リポジトリ

[原著]白血病様変化をともなった Down 症の2例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大城, 隆, 平山, 清武, 仲田, 行克, 玉那覇, 秀雄, 平良, 久子, Ohshiro, Takashi, Hirayama, Kiyotake, Nakada, Yukikatsu, Tamanaha, Hideo, Taira, Hisako メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016418

白血球様変化をともなった Down 症の 2 例

琉球大学保健学部附属病院小児科

大城 隆 平山清武 仲田行克

琉球大学保健学部附属病院中央検査部

玉那覇秀雄 平良久子

はじめに

Down 症候群に合併した白血球の報告は、Brewster (1930 年)¹⁾ の報告が最初である。その後、その合併頻度の高いことについて、Krivit & Good (1957 年)²⁾ 以来、数多くの報告がある。しかも、それらの報告の中に先天性白血球と診断された症例がかなり含まれており、その中には白血球の自然寛解、自然治癒を例す例があることから、果して“真の白血球”であったといえるのであろうかという疑問が呈示されている。

これらの問題となる症例では、貧血、末梢白血球増多、肝脾腫大とともに、末梢血中に白血球様細胞が多数みられることは、急性白血球の臨床像に一致するが、反面、白血球様細胞の骨髓中に占める割合が通常の白血球に比し低値であること、白血球に対する特異的な治療を行なうことなしに血液像の改善、臨床症状の軽快のみみられること、また剖検で白血球性浸潤がみられず、髄外造血巣のみみられることから、急性白血球と診断すると疑問が残る。Nagao らは、この様な症例は白血球とでは言えないのではなかとの立場から、Transient abnormal myelopoiesis (TAM と略) と呼んでいる。³⁾

私たちが、この様な概念に相当すると思われる 2 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1 : E. I. 生後 10 日, 男児

家族歴 : 父 35 才, 母 34 才の第 2 子。自然流産なし。第 1, 2 子健在。

妊娠および分娩歴 : 妊娠 3 カ月および 8 カ月に腎盂腎炎に罹患。梅毒血清反応は陰性であった。昭和 51 年 3 月 4 日, 在胎 38 週にて患児を出産。頭位自然分娩。Apgar score 5。出生時体重 3450 g。

現病歴 : 生後 5 日目に退院。人工栄養で哺乳力は弱かった。生後 10 日目, 哺乳後, 少量の血液を含む嘔吐がみられ救急センターを受診。左鼠径部より採血した処, 止血傾向を認めず入院した。

入院時現症 : 体重 3455 g。顔貌は mongolism 様であり, dermatoglyphic でも Down 症特有の所見をそなえ, 大泉門 1 横指, 膨隆なく, 眼球結膜はやや黄染。口唇はチアノーゼを呈し, 肺野は清だが, 努力呼吸があり, 心拍は速で, Levine I 度の収縮期雑音が聴かれた。腹部は膨満し, 肝および脾をおのおの季肋下に 3 横指触知した。リンパ節腫大はなく, 浮腫も認めなかった。皮膚では, 点状出血, 皮膚結節, うっ血斑は認めないが, 採血部位および cut down 部位より出血が持続していた。

検査所見 : 表 1 に示すとおり, 中等度の貧血があり, 白血球数は 58,000 と著名に増加し, その半数は blast で占められていた。この blast は, Wright-Giemsa 染色で, Auer 小体を認めず, peroxidase 反応は陰性であった。凝固学的検索では PT, KPTT の著名な延長と, fibrinogen の軽度低下がみられた。HB 抗原は陰性で, 末梢血よりの染色体分析では, 47, XY, +21 で標準型 21 トリソミーが認められた。

Table 1. Laboratory findings of case 1

Peripheral blood		Liver function	
RBC.	332 × 10 ⁴ /ml	Bilirubin T.	5.7 mg/dl
Hb.	10.3 g/dl	D.	2.1 "
Ht.	32.1%	GOT	80 KU
Ret.	11%	GPT	62 KU
WBC.	58,000/ml	Blood chemistry	
St.	8%	BUN	8 mg/dl
Seg.	23%	Uric-acid	2.4 "
Bas.	0%	Na	137 mEq/l
Eos.	2%	K	5.5 "
Mon.	2%	Cl	105 "
Lym.	15%	Serological finding	
Blast	50%	CRP	2(+)
NRBC (/100WBC)	3	IgA	25 mg/dl
Plat.	21.2 × 10 ⁴ /ml	G	700 "
Hemostatic study		M	55 "
PT	26.7 (control 10.7')	Toxoplasma	(-)
KPTT	176.2 (" 32.6')	HB-ag. & ab.	(-)
Fbg.	120 mg/dl	Karyotype	47.XY,+21

入院後経過：入院後，保育器に收容し酸素吸入，強心剤投与と共に新鮮血 150 ml 輸血にて 12 時間後に止血した。急性骨髄性白血病の診断のもとに副腎皮質ホルモン剤の使用を開始。3 月 31 日の末梢血では白血球数 42,200，blast 32% に低下。また，3 月 26 日の初回骨髄像では，白血病様細胞の占める割合は，19.2% と末梢血に比し低値であっ

た。その後，末梢血の blast は急速に減少し，4 月 12 日で 7%，14 日以後は消失した。5 月 7 日の骨髄像は正常であった。入院時の肝脾腫も退院時には殆んど正常に復し，現在，5 年目を迎えているが，その間特に血液学的異常を認めない。(図 1)

(注：6-MP はその後中止した。)

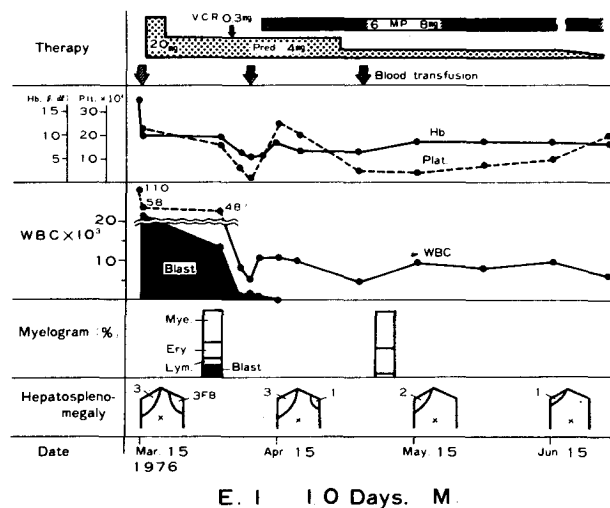


Fig. 1. Clinical course of case 1

症例 2：Y.M. 生後 2 日，男児
 家族歴：父 34 才，母 34 才。共に健康で血族結婚ではない。自然流産 1 回，同胞はいない。患児の

妊娠中，特別な感染症に罹患せず，X 線照射，輸血の既往はない。近親に Down 症はいない。
 現病歴：在胎 38 週，骨盤位にて帝切分娩。Apgar

8. 出生時体重 3840 g。出生時より Down 症を疑われ、全身の筋緊張低下、多呼吸のため生後 2 日目、某医院より転院となる。

入院時現症：身長 49.3 cm、体重 3,700 g、頭囲 35cm で、体格栄養は中等。Down 症様顔貌を呈し皮膚に軽度の黄疸を認めた。(図 2) 心音は 4 LSB

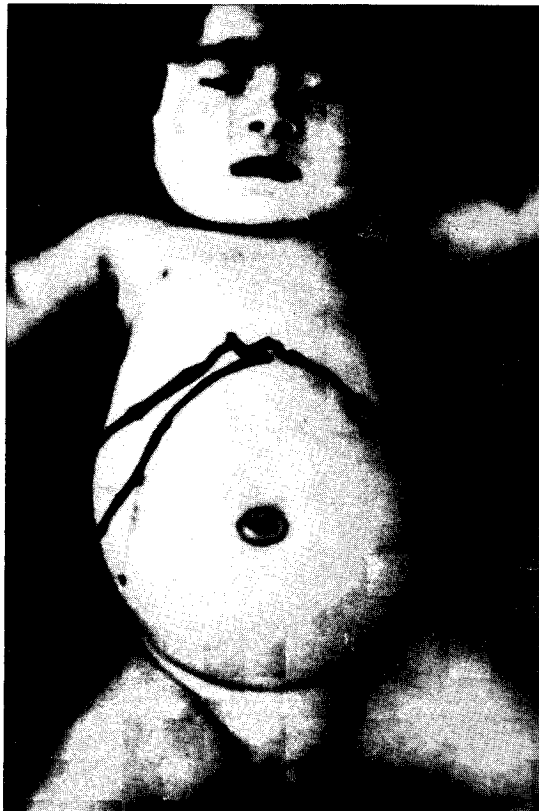


Fig 2. Outlook of case 2

に最強点をもつ Levine II ~ III 度の収縮期雑音を聴取。肺は呼吸速拍で、ラ音は聴取されなかった。腹部に肝 2 横指、脾 1 横指触知し、腹直筋離開を認めた。リンパ節腫大、浮腫、チアノーゼ、皮下結節はなく、筋緊張は低下し自発運動は少なかった。

検査所見：表 2 に示すとおり貧血はなく、軽度の血小板減少があり、白血球数 13,600 のうち、myeloid 系と思われる blast を 2% 認めた。(図 3) 生化学的、血清学的には異常なくウィルス学的検査でも異常を認めなかった。胸部 X 線では心拡大 (CTR 67%)、心電図では右室肥大の所見が

Table 2. Laboratory findings of case 2

Blood examinations	Blood chemistries
RBC. $472 \times 10^4 / ml$	BUN 9.0 mg/dl
Hb. 16.9 g/dl	Glucose 67 mg/dl
Ht. 54.4%	Na 146 mEq/l
WBC. $13,600 / ml$	K 4.2 mEq/l
St. 6%	Cl 110 mEq/l
Seg. 61%	Serological findings
Lym. 29%	CRP (-)
Mon. 1%	IgG 640 mg/dl
Eos. 1%	HB-ag & ab (-)
Blast. 2%	IgA 26 mg/dl
Liver function	IgM 16 mg/dl
T. Bilirubin 9.0 mg/dl	Viral study
GOT 34 KU	Herpes simplex 8
GPT 22 KU	Cytomegalo 4 ↓
ALP 36.4 KAU	Rubella 4 ↓
	Toxoplasma (-)

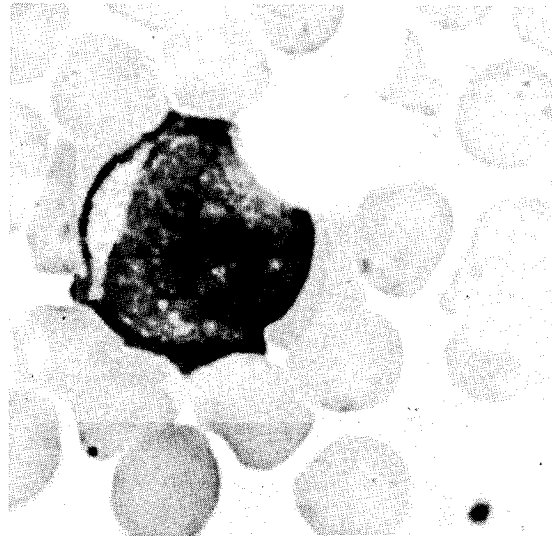


Fig. 3. Peripheral blood (x1000) of case 2

あり、VSD を疑った。末梢血の染色体分析では、47, XY, +21 で、標準型 21 トリソミー核型であった。生後 22 日目の骨髄像は、末梢血と同様の blast を 14% 認めた。(図 4) Wright-Giemsa 染色によるこれらの白血病様細胞の形態は、核は大きく、核構造は繊細で 2、3 の核小体を有し、細胞内顆粒を認めず骨髄性の性格の強い細胞と思われた。peroxidase 反応は陰性で、Auer 小体は認めなかった。また、末梢好中球 alkaline phosphatase score は 451 (新生児正常値 290)



Fig. 4. Bone marrow (x 1000) of case 2

と著名な高値を示した。

入院後経過：入院時より哺乳力緩慢で経管栄養を行なった。生後10日目頃より頻脈，呼吸速拍，時々嘔吐を認めた。その後，さらに哺乳力は低下し体重増加不良をきたしたので，心不全と考え digitalization を行なった。末梢血の blast は次第に増加し，1カ月後には17%となった。また，骨髓穿刺では細胞充実性は正常であったが，赤芽球系，巨核球系は抑制されていた。肝脾腫，貧血，血小板減少も進行してきたが，白血病としての治療を行わずに，濃厚赤血球輸血，強心剤などの対症療法のみ試みた。生後55日目，末梢血で blast 3%に減少。骨髓像は正常。生後63日目より末梢血から blast は消失した。(図5) その後，再燃は見られず6カ月後の現在，血小板も正常であり血液学的には全く異常を認めない。

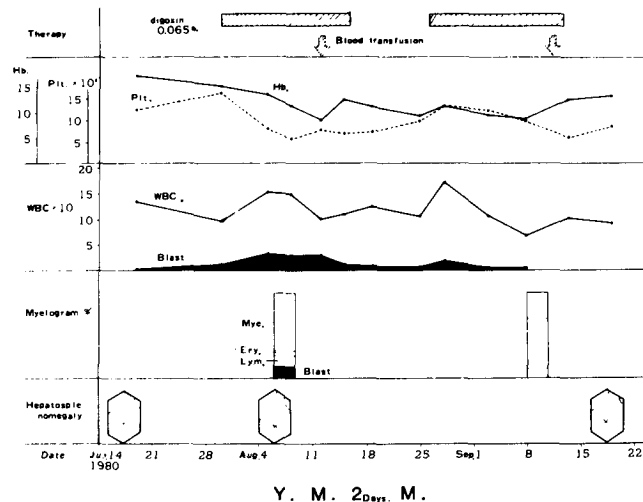


Fig. 5. Clinical course of case 2

考 察

Down 症に，白血病の合併が多いことは，かなり以前から知られており，Stewart ら⁴⁾は，その合併頻度を，一般集団の20倍以上と報告している。また，白血病による死亡は，Down 症では1才にピークがあり，3～4才にピークのある小児に比し，若い方にずれている。病型は，急性がほとんどで，骨髄性が多いという一般的印象である

が，米国の統計では，一般小児の病型分布と大差がないという。⁵⁾ 一方，新生児期に発生する先天性白血病は，非常に稀であり，これは骨髄性が多い。Down 症の場合も同様である。しかし，Down 症に合併した先天性白血病の中には，自然寛解例が報告されている。Rosner ら⁵⁾は，Down 症に合併した白血病の報告例 276 例を集め，その内 22 例は急性白血病に類似した血液学的所見を呈したが，数週から数カ月で正常化したと述べている。18 例

は新生児であり、肺感染が3例、発熱、下痢1例、発疹2例、中耳炎1例、血液型不適合3例、先天性心疾患2例、黄疸2例が合併している。

このような病態をとるものが、真の白血病であるか否かは、幾度か議論されており、Nagaoら³⁾は、真の白血病とは言えないとの立場から、これをTMA(Transient abnormal myelopoiesis)と呼んでいる。(表3)⁶⁾

Table 3. TAMの特徴

- 1) 発症年齢：生後6週間以内に発症する。
- 2) 臨床症状：肝脾腫大が主で、リンパ節腫大、高度の貧血や出血傾向は少ない。
- 3) 末梢血液所見：白血球数は高値で、白血病様細胞を多数認める。有核赤血球の出現、網状赤血球の増加をみる。
- 4) 骨髓像：顆粒球系、赤芽球系、巨核球系はおおむね正常に存在し、白血病様細胞の占める割合は末梢血に比し低値である。
- 5) 白血病様細胞は形態学的に骨髄性の性格が強いが、PeroxidaseおよびPAS染色は陰性である。
- 6) 染色体分析でmarker chromosomeを認めない。
- 7) 髓外造血巣が存在する。

以上、これらのTAMは無治療で数週ないし、数カ月で軽快する。また剖検上、白血病性浸潤は認めない。

(新保ら、1977による)⁶⁾

さて、私たちの経験した2症例は次のようにまとめることができる。即ち、

- (1) 標準型のDown症である。
- (2) 新生児早期に発症した。
- (3) 肝脾腫、中等度の貧血を認めたが、リンパ節腫大や皮膚結節はなかった。症例1にみられた重篤出血傾向は、ビタミンK欠乏による凝固障害と考えられる。
- (4) 骨髓のblastの占める割合は末梢血に比べ低値であった。blastは形態学的に骨髄性でperoxidase反応は陰性であった。

(5) 類白血病反応を引き起こす溶血性疾患、感染症は考えられなかった。

(6) 症例2は無治療にてblastの減少消退をみたこと。症例1は、AMLの診断にて化学療法がなされたが、AMLの予後は現在十分な治療を行なっても非常に予後が悪く、5年も寛解状態にあることは、真性の白血病として尋常ではない。

以上より、今回の私たちの症例も真の白血病ではなく、NagaoらのいうTAMに該当するものと考えられる。

Down症の新生児が、白血病様の臨床症状、血液学的所見を呈した場合、それがneoplasticなのか、self-limitingの特徴をとるTAMであるのか治療方針の選択のため、早期に鑑別する必要がある。しかし、細胞形態学的には真の白血病と同一であり、鑑別は私たちの症例1のように、病初期には不可能な事が多く余年にわたる経過観察によって初めて可能な場合もある。しかし、文献によるとTAMのblastとAMLのblastとでは若干の差異が認められている。Nagaoら³⁾は、TAMのblastの³H-Thymidine標識率は20%以下で低いことを報告し、西平⁷⁾は、TAMの骨髓血のCFU-Cは低濃度であるが、AMLの場合よりは多い濃度の症例を報告、赤羽⁸⁾は、電顕的観察でAMLのblastは、TAMのblastに比べて核と細胞質とのasynchronismが著しく、また細胞質内へのブドウ球菌の貧食がみられると報告している。

ところで、Down症には、単に白血病だけではなく、赤白血病、多血症、血小板増多症、骨髓線維症など、他の血液異常も発症しやすく、この様な血液異常の原因についていくつかの仮説が出されている。たとえばDown症には、21番目の染色体が1つ多く、好中球alkaline phosphatase活性が高い。一方、CMLでは22番目の長腕の一部が欠損したph'染色体があって好中球alkaline phosphatase活性が低い。これらの事実から、G群染色体の上にgranulopoiesisを制御するgene⁹⁾alkaline phosphatase活性を決定するgene¹⁰⁾がのっていると推察されている。また、Weinbergerら¹¹⁾は、Down症の場合、骨髓前駆細胞の外的刺激に対する異常な感受性と、骨髓増殖を支配する

内的因子の過剰とをあげ、これらの2つの因子を支配するものが21トリソミーという染色体異常であり、これがDown症に合併する各種造血異常の原因と考え、TAMをも含めてこれらの造血異常をbone marrow dysfunctionと呼んでいる。

私たちの症例2では、blast消失後も原因不明の血小板減少症や貧血が5ヶ月間続いた。これは単に顆粒球系だけの異常ではなく、もっと前の段階、即ちstem cellで変化がおこっているのではないかと推測される。

結 語

Down症に先天性骨髄性白血病様変化を呈した2症例を報告し、あわせて文献的考察を行なった。今後、このような症例が増え、詳しく検索を行なうことにより、小児白血病の本態に近づきうるのではないかと考える。

参 考 文 献

- 1) Brewster, H. F., Cannon, H. E. : Acute lymphatic leukemia. Report of in 11th month mongolian idiot. New Orleans Med. Surg. J. 82 : 872-875, 1930.
- 2) Krivit, W., Good, R. A. : Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. Report of a nationwide survey. Amer. J. Dis. Child. 94 : 289-293, 1957.
- 3) Nagao, T., Lampkin, B. C., Hug, G. : A neonate with Down's syndrome and transient abnormal myelopoiesis : serial blood and bone marrow studies. Blood. 36 : 443-447, 1970.
- 4) Stewart, A., Webb, J. Hewitt, D. : A survey of childhood malignancies. Brit. Med. J. 1 : 1495-1508, 1958.
- 5) Rosner, F., Leo, S. L., Acute Leukemia Group B : Down's syndrome and acute leukemia ; myeloblastic or lymphoblastic ? Amer. J. Med., 53 : 203-218, 1972.
- 6) 新保敏和, 長尾 大, 木村清次, 三杉和章 : 白血病様血液像を呈したDown症候群(6症例)の臨床経過ならびに病理解剖所見の検討, 臨床血液 18, 99-109, 1977.
- 7) 西平浩一 : ダウン症の血液疾患とその管理. こども医療センター医学誌, 7 : 253-256, 1978.
- 8) 赤羽太郎 : 小児白血病の細胞形態, 日本血液学会雑誌, 40 : 1049-1054, 1977.
- 9) Baikle, A. G., Court Brown, W. H., Buckton, K. E., Haruden, D. G., Jacobs, P. A., Tough, I. A. : A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukemia, Nature, 188 : 1165-1166, 1960.
- 10) Ross, J. D., Maloney, W. C., Desforjes, J. F. : Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a mongoloid child. J. Pediat. 61 : 1-10, 1963.
- 11) Weinberger, M. M., Oleinick, A. : Congenital marrow dysfunction in Down's Syndrome. J. Pediat. 77 : 273-279, 1970.

Abstract

Two cases of Down's Syndrome with Leukemia-like illness

Takashi OHSHIRO, Kiyotake HIRAYAMA, Yukikatsu NAKADA

Department of Pediatrics, College of Health Science, University of the Ryukyus

Hideo TAMANAHA, Hisako TAIRA

Department of Central Laboratory, College of Health Science, University of the Ryukyus

Two cases of Down's syndrome who had initially clinical and hematological pictures resembling acute leukemia are reported.

The first case, a 10-day-old boy (47, XY, +21), at first he was thought to have a leukemia and received the chemotherapy.

The second case, a 2-day-old boy (47, XY, +21), he was not treated with antileukemic agent.

These all clinical and hematologic abnormalities disappeared over a period of few months.

Thus they never really had true leukemia. Nagao and associates to ascribe these leukocyte disorders to "Transient abnormal myelopoiesis" (TAM) rather than to true leukemia.

(Ryukyu Univ. J. Health Sci. Med. 3 (4))