



一過性骨髄異常造血を契機にモザイク型Down症候群と判明した形態学的特徴を有さない一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2022-03-08 キーワード (Ja): GATA1 遺伝子変異, 一過性骨髄異常造血, 急性巨核芽球性白血病, 形態学的特徴を有さない, モザイク型Down症候群 キーワード (En): 作成者: 園田, 峻也, 江藤, 千佳, 大石, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004073

原著(症例報告)

一過性骨髄異常造血を契機にモザイク型Down症候群と判明した

形態学的特徴を有さない一例

A case of transient abnormal myelopoiesis associated with mosaic Down syndrome without any morphological features

浜松医科大学医学部附属病院 周産母子センター

園田 峻也, 江藤 千佳, 大石 彰

Perinatal Center, Hamamatsu University Hospital

Shunya SONODA, Chika ETOH, Akira OHISHI

キーワード: *GATA1* 遺伝子変異, 一過性骨髄異常造血, 急性巨核芽球性白血病、
形態学的特徴を有さない, モザイク型Down症候群

〈概要〉

新生児期に一過性骨髄異常造血 (transient abnormal myelopoiesis : TAM) を発症した一例を報告する. 症例は在胎 37 週 5 日, 出生体重 3052g の男児. 形態学的な特徴は有さず, 日齢 1 に点状出血の精査目的に実施した血液検査で白血球の異常高値を認めた. 染色体 G 分染法により, 腫瘍細胞の核型が 21 トリソミーと判明し, *GATA1* 遺伝子の変異を伴っていたことから TAM と診断した. 末梢血細胞は正常核型であったが, 頬粘膜細胞の一部に 21 トリソミーが確認され, モザイク型 Down 症候群と診断した. 診断に至っていない類似の症例が潜在している可能性があり, 形態学的特徴を有さないモザイク型 Down 症候群の疫学や病態解明のため, 今後さらなる研究が望まれる.

〈緒言〉

新生児期に一過性骨髄異常造血 (transient abnormal myelopoiesis : TAM) は Down 症候群の新生児の約 10% に合併し, 急性巨核芽球性白血病 (acute megakaryocytic leukemia : AMKL) に類似した芽球の増殖を示す. 多くが自然寛解するが, 約 20% に重症例が認められ, 早期死亡の報告がある. TAM を発症した児の 30–40% が生後 4 年以内に AMKL に進展する¹⁾. モザイク型 Down 症候群は, 過去の報告によれば Down 症候群全体のうち 1–2% を占める. 臨床的な特徴は通常の Down 症候群と比較して差がないが, 一方で 21 トリソミー細胞の多寡で表現型が変化するため, 通常の Down 症候群と比較して症状に乏しく, 診断に時間を要する例が少なくない²⁾. TAM の治療については, 重症例に少量シタラビン投与を行うことで予後改善につながると報告されている.

今回我々は, 出生後の点状出血を契機に TAM と診断した児において, 複数の細胞について遺伝子検査を行った. 形態学的特徴は有していないが, モザイク

2021年11月30日受付、2022年3月1日受理

Corresponding Author: 園田 峻也

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL 053-435-2111 (代表)

E-mail: endensyunya_uc@yahoo.co.jp

型 Down 症候群であった一例を経験したため、これを報告する。

〈症例〉

日齢 1, 男児

【主訴】顔面の点状出血

【家族歴】特記事項なし 長兄は形態学的特徴なし

【周産期歴】

母体は 38 歳, 2 妊 1 産, 自然妊娠で, 妊娠期間中に特記すべき異常を認めず。

児は在胎 37 週 5 日, 近医で頭位経膈分娩により出生し, ルーチンケアのみ実施された。

出生体重 3052 g (+0.54SD), 身長 49.0 cm (+0.58SD), Apgar スコア 1 分値 8 点/5 分値 9 点, 臍帯血 pH 7.296。

【現病歴】

児は新生児室で管理されていた。日齢 0, 初回哺乳後に数度の嘔吐, 日齢 1 に顔面のうっ血と点状出血を認め血液検査を実施した。白血球数 59700/μL, 末梢血中芽球比率 28%と増加が確認されたため, 精査加療目的に当院周産母子センターへ転院搬送された。

【入院時現症】

体重 2872 g, 身長 49.0 cm, 体温 37.0°C, 心拍数 160 回/分, 呼吸数 40 回/分, SpO₂ 98% (室内気), 血圧 73/34 mmHg。

胸部聴診において異常音は聴取せず, 腹部診察の際, 腹部膨満のため肝・脾は触知しなかった。筋緊張は正常であった。また, 眼瞼裂斜上, 平坦な鼻根部, 内眼角贅皮, 耳介低位, 頸部の皮膚のたるみ, 単一手掌屈曲線などの 21 トリソミーを示唆する身体的特徴は認めなかった。

【入院時検査所見, 入院後経過】

入院時に実施した血液検査では, 末梢白血球数 49650/μL, 末梢血芽球が 37%と増加が認められた(表 1)。胸部レントゲン画像に異常所見はなかった。心臓

超音波検査で心大血管構築異常は認めず, 三尖弁逆流速度 0.58 m/s, 推定肺動脈圧は 11.34 mmHg と正常であった。腹部超音波検査で上腸間膜動脈の拡張期血流の途絶は無く, 副腎出血・腫瘍なし, 水腎症なし, 肝臓は右葉が右肋骨弓下プローベ 3 cm, 左葉は左肋骨弓下に認めた。転院搬送後の児の呼吸, 循環動態は安定していたが, 先天性白血病の場合, 凝固異常や電解質の異常が進行することが予想されたため, 慎重にモニタリングを行いつつ水分負荷・利尿を開始した。

表 1 入院時および日齢2の血液検査所見

日齢1 血算	生化				凝固			
WBC	49650 / μL	AST	48 U/L	Na	141 mEq/L	PT	21.5 sec	
Hb	13.6 g/dl	ALT	8 U/L	K	4.8 mEq/L	APTT	88.5 sec	
Ht	38.1 %	LDH	1132 U/L	Cl	107 mEq/L	PT-INR	1.82	
Plt	38.5 × 10 ⁴ /μ	T-Bil	5.4 mg/dL	P	5.3 mg/dL	Fib	191 μg/dL	
		CK	303 U/L	Ca	8.2 mg/dL	FDP-Ddimer	1.5 μg/dL	
		Alb	3.3 g/dL					
		BUN	12.8 mg/dL	CRP	0.15 mg/dL			
		Cre	0.77 mg/dL					

日齢2 血算	生化				凝固			
WBC	45230 / μL	AST	33 U/L	Na	139 mEq/L	PT	18.1 sec	
Hb	14.1 g/dl	ALT	7 U/L	K	3.8 mEq/L	APTT	44.1 sec	
Ht	38.9 %	LDH	959 U/L	Cl	106 mEq/L	PT-INR	1.52	
Plt	31 × 10 ⁴ /μ	T-Bil	6.8 mg/dL	P	5.3 mg/dL	Fib	211 μg/dL	
Seg	48 %	D-Bil	<0.1 mg/dL	Ca	7.2 mg/dL	FDP-Ddimer	1.8 μg/dL	
Lyn	12 %	CK	230 U/L			AT	34 %	
Mono	2 %	Alb	3 g/dL	CRP	0.39 mg/dL			
Mye	0.5 %	BUN	9.4 mg/dL					
Blast	37 %	Cre	0.69 mg/dL					

末梢血塗抹標本では様々な成熟段階の顆粒球・単球系細胞, 巨核球系細胞を認めた。末梢血腫瘍細胞に対するフローサイトメトリーによる表面抗原検査を行った。結果は, CD10-, CD19-, CD20-, CD22-, CD2-, CD3-, CD5-, CD7+, CD13-, CD33+, CD41+, CD42b+, CD61+であったため, TAMもしくは急性骨髄性白血病を疑った。骨髄細胞の FISH 法による遺伝子検査では *RUNX1-RUNX1T1* 変異は認めなかったが, *RUNX1:2/RUNX1:3*=0.59 であった。染色体 G 分染法の結果, 20 細胞中 20 細胞で 21 トリソミーが確認された (図 1)。GATA1 遺伝子の gDNA のエクソンダイレクトシーケンスでは, エクソン 2 に 2 塩基の欠失を認めた (図 2)。GATA1 遺

伝子変異はエクソン 2 に変異が集中しており、挿入や欠失が加わると premature termination codon を生じ、完全長の GATA1 タンパクは産生されない。エクソン 3 に存在する第 2 の翻訳開始点から翻訳が起こり、1-83 番目のアミノ酸を欠いた 40 kDa の GATA1 タンパク (GATA1s) が発現することが知られており³⁾、この結果から、本症例を TAM と確定診断した。

児の身体診察は小児医療を専門とする複数の医師が行ったが、いずれも Down 症候群を疑う外表の所見は認めないと判断した。日齢 10 に提出した末梢血全血検体の染色体 G 分染法では、30 細胞中 30 細胞が 46,XY と正常核型であった。

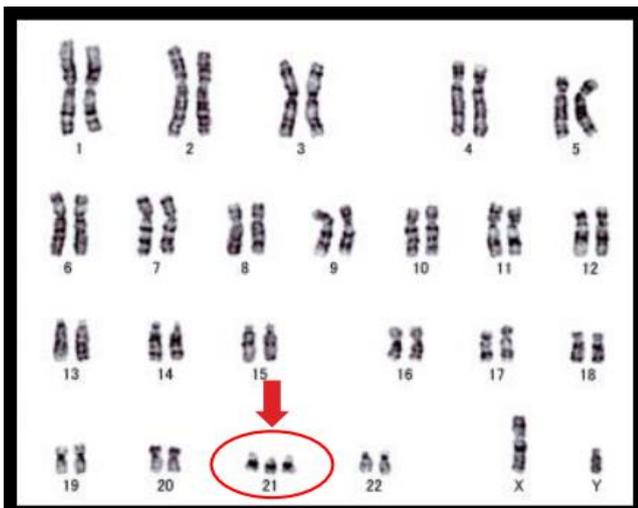


図 1 腫瘍細胞 G分染法
腫瘍細胞は47,XY,+21であった。

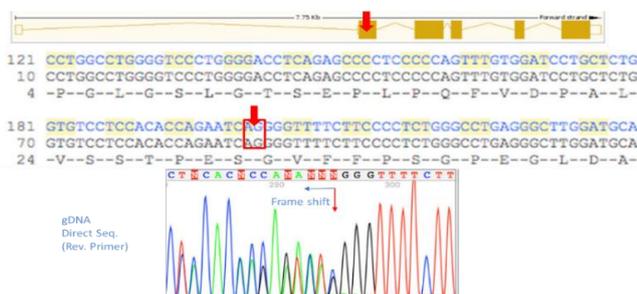


図 2 GATA1遺伝子変異解析
c.90_91delAG, p.Val32Phefs*7

血液細胞以外の体細胞の染色体に変異が存在する可能性を考え、他部位からの検体採取を検討した。頸部から骨盤部にかけて造影 CT を撮影したが、髄外病変は認めなかった。最も低侵襲である頬粘膜から細胞を採取し、FISH 法で解析を行った。100 細胞中 9 細胞で 21 トリソミーを認め、モザイク型 Down 症候群と診断した (図 3)。

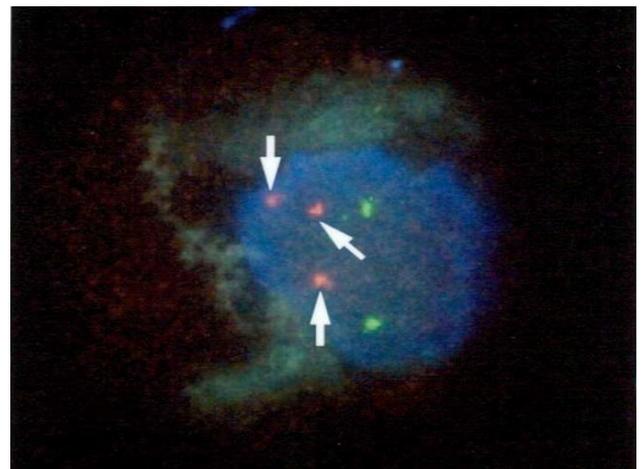


図 3 体細胞 (頬粘膜) FISH法
Trisomy細胞が9/100細胞で確認された。

Down 症候群の合併症の検索を行ったが、甲状腺機能異常や眼科疾患は認めなかった。胸腹水の貯留や、治療介入を必要とする新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) の合併はなく、白血球数及び芽球数の推移を慎重に観察した。白血球数は経時的に減少し、芽球比率は日齢 12 に 5%、日齢 25 には 1%まで低下した。心嚢液の貯留や肝脾腫、呼吸機能障害などの臨床症状や、貧血や血小板減少といった血液検査異常は出現せず、自然寛解が期待されたため、同日より外来で経過観察を行う方針とした。

日齢 43 の採血で芽球が消失していることを確認した。以降も 3 か月毎に定期的な血液検査のフォローアップを行っているが、2 歳 6 か月時点まで、芽球は再び出現することなく経過している。また、患児の成長発達は暦年齢相当であり、Down 症候群を想起させ

るような身体的な特徴、合併症は出現していない。

〈考察〉

本症例において得られた知見は3つある。第一に、新生児の点状出血やうっ血が TAM の兆候として考えられること。次に、TAM の症例には形態学的な特徴を持たないモザイク型 Down 症候群が潜在している可能性があること。最後に、AMKL 発症やその他の合併症など長期的な予後に関わる因子の検討である。

まず、出生直後の新生児には、産道通過の結果としてしばしばうっ血斑や点状出血を認め、病的意義の判定に難渋する。本症例では微細な所見をきっかけに TAM の診断に至ったが、侵襲的な検査を類似例全てで実施すべきかは現時点で不明である。同様の所見における病的意義の検討、及び精査対象のスクリーニング法の確立が望まれる。

モザイク型 Down 症候群は、Down 症候群全体の1-2%と報告されている。松林らは、形態学的な特徴を示さない TAM 症例において、20~30 細胞の観察で12例の内25%がモザイク型 Down 症候群であることを報告した⁴⁾。本症例では100細胞の観察で体細胞中の少量の21トリソミー細胞を同定し診断に至った。このことから、形態学的特徴を示さない TAM 症例の中には、観察細胞数の少なから未診断となっているモザイク型 Down 症候群の症例が潜在する可能性が示唆された。出生直後に TAM を発症した症例に対しては、複数の体組織由来かつ十分数の細胞の染色体検査を行うことで診断に至る可能性がある。Kudo らは、小児 AMKL 症例 351 例中 4 例に未診断のモザイク型 Down 症候群が含まれていたことを⁵⁾、de Rooij らは、非 Down 症候群児の AMKL 例のうち、9.2%に潜在的な TAM の既往が疑われる GATA1 変異を認めたことを報告している⁶⁾。AMKL 小児例の中には、未診断のモザイク型 Down 症候群

で TAM から進展した症例が存在する可能性を考慮して精査を行う必要性が示唆された。

TAM 症例では、寛解後 4 年で 20-30%が AMKL を発症し、特に腫瘍細胞に 21 トリソミーが確認される例ではさらに早期に、高確率に移行する可能性が報告されている⁷⁾。本症例では退院後明らかな言語・運動発達の遅れは認めず、その他の合併症も発症していないが、小児がんの長期フォローアップでは、患者や家族の心理・社会的困難や、将来起こりうる症状やイベントへの不安が問題となり、ときに起こりえない合併症に対する不安を覚えることも報告されている⁸⁾。GATA1 遺伝子変異を有することから考えても、AMKL を念頭に置いた数年間の経過観察は必要と考える。また、Down 症候群の生涯を通じた医学的管理は体系化が進み、その平均寿命は 60 歳を超えているが⁹⁾、モザイク型 Down 症候群は症状の個人差が大きく¹⁰⁾、報告も少ない。実態の把握、適切なフォローアップ体制の確立のため、同様の症例のさらなる蓄積が必要である。

〈結論〉

TAM を発症した児に対しては、形態学的特徴の有無に関わらず、染色体異常の可能性を念頭に診断を進める必要がある。診断の際には、複数の部位からの検体採取や観察細胞数を多くするなどの工夫が有用である。形態学的特徴を有さないモザイク型 Down 症候群の疫学や病態には不明な点が多く、今後さらなる研究が望まれる。

〈謝辞〉

この症例報告では、弘前大学大学院医学研究科小児科学 土岐力先生、照井君典先生、伊藤悦郎先生に検体の解析をいただきました。ここに記し、改めて深謝いたします。

〈引用文献〉

- 1) Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome. *Pediatr Int.* 2019;61:222–229.
- 2) Fishler K, Koch R. Mental development in Down syndrome mosaicism. *Am J Ment Retard.* 1991;96:345–351.
- 3) Xu G, Nagano M, Kanezaki R, et al. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood.* 2003;102:2960–2968.
- 4) 松林広樹, 戸川泰子, 杉本真里, 他. 一過性骨髄異常増殖症を発症し, *GATA1* 遺伝子変異を有した血球細胞が消失した正常表現型の一例. *日周産期・新生児会誌.* 2020;56:163–167.
- 5) Kudo K, Hama A, Kojima S, et al. Mosaic Down syndrome associated acute myeloid leukemia does not require high-dose cytarabine treatment for induction and consolidation therapy. *Int J Hematol.* 2010;91:630–635.
- 6) de Rooij JD, Branstetter C, Ma J, et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet.* 2017;49:451–456.
- 7) Rozen L, Huybrechts S, Dedeken L, et al. Transient leukemia in a newborn without Down syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1643–1647.
- 8) 山地下希, 山崎夏維, 東方美和子. 長期フォローアップ外来に通う小児がん経験者の相談内容の解析と支援の検討. *日小児血がん会誌.* 2020;57:142–149.
- 9) 玉井浩. 教育・福祉と連携したダウン症総合診療の構築を目指して. *脳と発達.* 2018;50:98–103.
- 10) Descartes M, Carroll AJ. Cytogenetics. In: Robert MK, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 502–517.