

一過性骨髄異常増殖症

1. 概要

ダウン症候群患児の一部にみられる新生児期に白血病様芽球が末梢血中に増加する病態を一過性骨髄異常増殖症 (TAM) という。その頻度はダウン症候群患児のおよそ 10% といわれており、我が国の年間出生数およびダウン症候群の出生頻度から推定される年間患者数は約 100 人であるが、正確な数の把握はなされていない。これまで、TAM は無治療経過観察のみで芽球は自然に消失し、比較的予後良好であると考えられていた。しかし、小児の血液専門医がいない新生児施設で診断されることが多く、その実態は不明であった。近年臓器障害のために早期死亡する症例が 20-30% にみられることが報告され、TAM の全体像の把握、重症例を抽出するための診断基準と治療指針の確立が求められている。

2. 疫学

年間 100 人位 (正確な数字は不明)

3. 原因の解明

造血転写因子 GATA1 の遺伝子変異が起こっていることが明らかされ、この結果、TAM の細胞では転写活性化ドメインを欠く約 40kD の変異 GATA1 タンパクのみが発現している。しかし、GATA1 変異による TAM 発症のメカニズムはまだ解明されていない。TAM 発症には GATA1 変異のほかに、21 番染色体の片親性ダイソミー (uniparental disomy) の関与が考えられ、さらにエピジェネティックな転写制御機構などが TAM 発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。今後、GATA1 変異と協調して働く 21 番染色体上の遺伝子を同定する必要がある。

4. 主な症状

TAM の症状は、肝脾腫、白血球増多、血小板減少などがあり、肝脾腫による著明な腹部膨満がみられることや著明な出血傾向がみられることがある。また高頻度に先天性心臓疾患を伴い、チアノーゼを呈し心不全に至ることもある。重症の場合は肝機能異常、閉塞性黄疸、播種性血管内凝固症候群、全身性浮腫を呈することが多い。

5. 主な合併症

肝線維症、肝不全、播種性血管内凝固症候群などを合併する症例は炎症性サイトカインが高値を示し、サイトカインストームの症状を呈する。また年長になって骨髄異形成症候群を発症したり、急性骨髄性白血病 (AML) を発症する。TAM の病態には高サイトカイン血症が関与していると考えられ、特に致死例では高サイトカイン血症の制御が重要になる。肝不全、腎不全、心不全等で死亡することもある。約 20% で 1~3 年後に AML を発症する。

6. 主な治療法

全身状態が良い場合は経過観察を行う。重篤な例は 20~30% にみられ、支持療法とともに早期治療介入が必要である。治療としては、交換輸血、強心剤、ステロイド投与により一時的に芽球の数が減少し、症状が緩和されることもあるが、無効であることが多い。白血球数が 10 万以上、全身性浮腫、肝機能障害が増悪傾向である場合、抗がん剤の投与を考慮する。少量キロサイド 10mg/m² を 1 日 2 回投与することにより肝不全が軽快、治癒する症例も報告されている。

7. 研究班

ダウン症候群でみられる一過性骨髄異常増殖症の重症度分類のための診断基準と治療指針の作成に関する研究班