

## トリソミー21 と一過性白血病・急性白血病

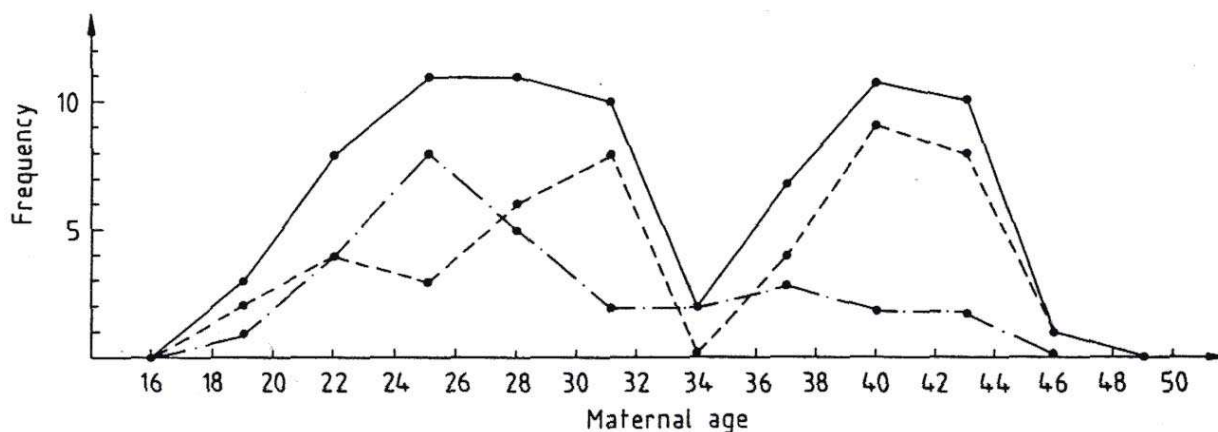


図1. 一過性白血病（-·-）、急性白血病（---）、全例（—）の母年齢分布（Iselius et al., 1990）

（モザイク）トリソミー21の小児が一過性白血病・急性白血病を発症することがあります（Iselius et al., 1990; Shen et al., 1995）。構成的核型異常が白血病様変化・白血病の引き金になる特殊な例なので、解説します。

### 1. トリソミー21 と一過性性白血病・急性白血病

Down 症候群（トリソミー21）乳児の~10%が一過性白血病を発症し、Down 症候群の小児の一過性白血病・急性白血病を併せると一般集団の10~20倍に上ります。これを母年齢で分けると二峰性になり、一過性白血病は27歳を山とする若年群に入ります（図1）。急性白血病の母年齢は若年と41~44歳をピークとする群の二つに分かれます。

#### 1) 一過性白血病（transient leukemia; TL）

TLは急性巨核芽球性白血病—ANLL（M7）—に属し、一過性骨髄異常増殖症（transient abnormal myelopoiesis; TAM）、transient myeloproliferative syndrome、transient leukemoid reactionとも呼びます。生後6週以内の乳児が発症し、類白血病様の症状を呈し、肝脾腫大、胸水・pericardial effusion・腹水が主でリンパ節腫大・高度の貧血・出血傾向は少なく、白血球数は高値で、白血病様細胞を多数認めます。白血病様細胞の核型は必ずトリソミー21

（トリソミー21モザイクまたは部分トリソミー21）で、16%で付加的な異常を伴います（Massey et al., 2006）。大部分は白血病に対する治療をしないでも数週~2ヶ月の経過で治ってしましますが、17%は生後9ヶ月以前に死亡します。そのため、Massey et al. (2006)は肝脾腫大が進行し肝機能不全を伴う児に少量のcytosine arabinosideを予防的に投与することを推奨しています。Down 症候群の臨床所見を持つ児に発症することが多いのですが、表現型正常でトリソミー21細胞が10%以下の小児でもトリソミー21細胞が選択的に増殖します。末梢血リンパ球培養でトリソミー21細胞が見つからず、皮膚線維芽細胞の培養で見つかることもあります。TLを発症して治癒した小児のほぼ5人に1人が、急性巨核芽球性白血病を発症します。

#### 2) 3歳以下の急性白血病

Down 症候群の急性白血病のうち、6ヶ月~3歳で発症するものの大部分は急性巨核芽球性白血病（acute megakaryoblastic leukemia; AMKL）です。生後6ヶ月以降に発症しトリソミーに加えて白血病による種々の染色体異常がある点が、TLと異なります。t(8;21), t(15;17), 11q23転座などはみられません。10 mg/m<sup>2</sup> cytosine arabinosidase（1回量）の1日2回投与が有効です（Massey et al., 2006）。

一過性白血病に罹患した後に完全寛解し、数ヶ月の寛解期間の後に白血病に罹患することもあります。AMKL でトリソミー21 とそうでないときの比率は400対1なので、AMKL を見たらトリソミー21 を伴うと考えてよいでしょう (Shen et al., 1995)。AMKL は芽球の形態では判定できず、電子顕微鏡、抗血小板モノクローナル抗体の検索ではじめて判定できることも多く、このような検査をしないでANLLと判定されることもあります。

トリソミー21 に伴う TL、3歳以下の急性白血病はどちらも巨核芽球性 (M7) で、トリソミー21 染色体が部分トリソミー・i(21;21)・リング 21 などの構造異常を伴うことが多い点が共通です。

3) 3歳以上の小児のトリソミー21 と急性白血病  
3歳以上の小児のトリソミー21 に伴う急性白血病の種類は同年齢の一般小児と同じです (Shen et al., 1995)。

表1. トリソミー21 の一過白血病と急性白血病

	一過性白血病 (TL)	3歳以下の急性白血病 (AMKL)
性比	男児が大多数	1.6
発症年齢	生後6週以内	6ヶ月～3歳
母年齢のピーク	27歳	二峰性
芽球細胞の核型	+21(i21; +r; +21q-)	+21(i21; +r; +21q-) + 付加的異常
病型	ANLL-M7	ANLL-M7; ANLL-other; ALL; その他
芽球	巨核球系 <sup>a</sup>	巨核球系 <sup>a</sup>
構成的 (リンパ球) 核型	(モザイク)+21	(モザイク)+21

<sup>a</sup>ペルオキシダーゼ染色陰性、PAS染色陰性、抗血小板モノクローナル抗体陽性、電顕 PPO 陽性。

## 2. 染色体検査

### 1) 病初期

末梢血に芽球が多数あるときは PHA を加えない短期培養で染色体標本を作り、G-バンド分析によりトリソミー21 細胞の比率 (100%のことが多い)、21番染色体の構造異常、付加的異常の有無をしらべます。末梢血に芽球が少なければ、骨髓細胞を同様に分析します。

### 2) 寛解期 (一過性白血病では治癒後)

末梢血に PHA を添加し短期培養・G-バンド分析をして、構成的核型 (constitutional karyotype; c) をしらべます。この方法でトリソミー細胞がみつからなければ、保存しておいた培養細胞固定浮遊液で21q22.13-q22.2 領域をプローブとして、染色体 FISH 分析をします。

## 3. 核型の記載

### 1) 例1

Down 症候群の生後2週の乳児が一過性白血病になったので、PHA を添加せず短期培養した末梢血を

分析して次の核型を得ました。

47,XY,+21c[15]

トリソミー21 (+21) は構成的核型だと推定できるので、cをつけます。

治癒後に末梢血を PHA 添加培養し、次の核型を得ました。

47,XY,+21[27]/46,XX[3]

構成的核型はモザイク・トリソミー21 で、トリソミー21 細胞から一過性白血病を生じたと推定します。

治癒後6ヶ月で今度は急性白血病になり、骨髓細胞 G-バンド分析によって次の核型を得ました。

48,XY,add(7)(p13),+8,+21

トリソミー21 細胞に白血病によるトリソミー8、不均衡型転座が加わった核型です。

### 2) 例2

TLになった男児の治癒後に末梢血に PHA を加えて培養、G-バンド分析したところ、正常核型でした。

46,XY,[30]

残っている固定細胞浮遊液を使って染色体 FISH 分析をし、次の結果を得ました。

ish 21q22.13-q22.2(D21S259/D21S341/  
D21S342x3)[4]/(idemx2)[96]

トリソミー21 が4%です。低頻度なので、G-バンド分析では検出できなかったのだと思われます。

#### 4. トリソミー21 と TL, AMKL の発症機転

TLの21番染色体多型を分析すると第二減数分裂の不分離によるaab型トリソミーが大多数で、これをダイソミー性ホモ接合 (disomic homozygosity) と呼びます。これが母年齢が低い理由です (Abe et al., 1989; 新川・阿部, 1990)。モザイク型トリソミー21 でトリソミー細胞が少数のときもaab型なので、ab型のダイソミー細胞から体細胞分裂の不分離により生じたaab型の細胞から発生したと推定されます。一過性白血病を伴わないトリソミー21 (Down症候群) では第1減数分裂の不分離に由来するトリソミーが大多数なので、ダイソミー性ホモ接合が一過性白血病の発症と関係すると思われ (Niikawa et al., 1991)。その遺伝子は21q11.1-q11.2にあると推定されますが、同定はされていません (Ohta et al., 1996)。

#### 5. GATA1 遺伝子変異

Down症候群に伴うTL (Hitzler et al., 2003; Mundschau et al., 2003), AMKL (Wechsler et al., 2002) の両方で白血病細胞のGATA1 (Xp11.23) exon 2変異が同定されています。GATA1変異はTL, AMKLの発症に先立ってみつかるので、発症の起因であって結果ではありません。トリソミー21がTL, AMKLの1st hitだとすると、GATA1変異はsecond hitに相当します。Down症候群新生児でしらべると、TL, AMKLを発症しない新生児でもGATA1変異が多数みつかるので、変異を持つ小児の一部のみが発症するのだと思われます。TLを発症して治癒した後にAMKLを発症した小児でTL, AMKLの両方でGATA1をしらべて、同じ変異を同定した報告があります (Hitzler et al., 2003)。

#### 文献

Abe K, Kajii T, Niikawa N: Disomic homozygosity in 21-trisomic cells: a mechanism responsible

for transient myeloproliferative syndrome. Hum Genet 82:313-316, 1989.

Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A: GATA 1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia. Blood 101:4301-4304, 2003.

Iselius L, Jacobs P, Morton N: Leukemia and transient leukemia in Down syndrome. Hum Genet 85:477-485, 1990.

Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, Ravindranath Y, Dahl G, Weinstein HJ: A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's oncology group (COG) study POG-9481. Blood 107:4606-4613, 2006.

Mundschau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crisspino JD: Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. Blood 101:4298-4300, 2003.

新川 昭夫、阿部 京子: 一過性骨髄異常増殖症 (transient abnormal myelopoiesis: TAM) の発症機構。21 トリソミーにおけるダイソミー性ホモ接合。小児内科 29:103-108, 1990.

Niikawa N, Deng HX, Abe K, Harada N, Okada T, Tsuchiya H, Akahoshi I, Matsuda I, Fukushima Y, Kaneko Y, Kuwano A, Kajii T: Possible mapping of the gene for transient myeloproliferative syndrome at 21q11.2. Hum Genet 87:561-566, 1991.

Ohta T, Nakano M, Tsujita T, Abe K, Osoegawa K, Yamagata T, Yoshiura K, Jinnno Y, Soeda E, Nakamura Y, Niikawa N: Isolation of a cosmid clone corresponding to an inv(21) breakpoint of a patient with transient abnormal myelopoiesis. Am J Hum Genet 58:544-550, 1996.

Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, Shugar AL, Soukup SW, Hassold TJ: Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with

leukemia. *Am J Hum Genet* 56:915–925, 1995.

Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Beau MM, Crispino JD: Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic

---

leukemia of Down syndrome. *Nature Genet* 32:148–152, 2002.

梶井 [2006年8月16日：改訂]