

## 一過性骨髄異常増殖症を合併するDown症候群に対する心臓手術 2 例

長嶋 光樹<sup>1)</sup>, 日比野成俊<sup>1)</sup>, 高野 信二<sup>1)</sup>, 堀 隆樹<sup>1)</sup>  
 石戸谷 浩<sup>1)</sup>, 黒部 裕嗣<sup>1)</sup>, 米沢 数馬<sup>1)</sup>, 山本 英一<sup>2)</sup>  
 太田 雅明<sup>2)</sup>, 大藤 佳子<sup>2)</sup>, 檜垣 高史<sup>3)</sup>

## Key words:

transient abnormal myelopoiesis,  
 Down syndrome, congenital heart  
 disease, cardiac surgery, leukemia

愛媛県立中央病院心臓血管外科<sup>1)</sup>, 小児科<sup>2)</sup>, 愛媛大学医学部小児科<sup>3)</sup>

## Two Cases of Cardiac Surgery for Neonates with Transient Abnormal Myelopoiesis and Down Syndrome

Mitsugi Nagashima,<sup>1)</sup> Narutoshi Hibino,<sup>1)</sup> Shinji Takano,<sup>1)</sup> Takaki Hori,<sup>1)</sup> Hiroshi Ishitoya,<sup>1)</sup>  
 Hirosugu Kurobe,<sup>1)</sup> Kazuma Maisawa,<sup>1)</sup> Eiichi Yamamoto,<sup>2)</sup> Masaaki Ohta,<sup>2)</sup> Yoshiko Ohtoh,<sup>2)</sup>  
 and Takashi Higaki<sup>3)</sup>

Department of <sup>1)</sup>Cardiovascular Surgery and <sup>2)</sup>Pediatrics, Ehime Prefecture Central Hospital, <sup>3)</sup>Department of Pediatrics,  
 Ehime University, Ehime, Japan

Transient abnormal myelopoiesis (TAM) occurs in neonates with Down syndrome at an incidence rate of about 10%. In some cases, true leukemia relapses after the regression of TAM. It is reported that congenital heart disease is highly associated with Down syndrome and TAM. Two neonates with Down syndrome and TAM were diagnosed with large ventricular septal defect (VSD) associated with pulmonary hypertension. Both patients had hyperleukocytosis and proliferating blast cells in peripheral blood samples after birth, and the finding of a low ratio of blast cells in bone marrow indicated the possibility of TAM. In both patients, early surgical intervention was required for congestive heart failure with high pulmonary blood flow. However, hyperleukocytosis increases the risk of thrombosis due to hyper-viscosity syndrome, and thrombocytopenia may bring complications of hemorrhage. Pulmonary artery banding was successfully performed in both neonates after the regression of hyperleukocytosis and platelet transfusion to decrease these risks. Early after palliation, marked pericardial effusion occurred in both patients, necessitating surgical drainage. Later, VSD patch closure and pulmonary artery de-banding and angioplasty were successfully achieved in one patient at 18 months of age and the other at 9 months of age. The second patient was transfused concentrated platelets for severe thrombocytopenia just after the operation. Close long-term follow-up for the occurrence of leukemia is required for these patients.

## 要 旨

Down症候群は、一過性骨髄異常増殖症(transient abnormal myelopoiesis : TAM)の発症が約10%に認められ、なかには、一度消退した後に真の白血病を発症するものもある。TAMを伴うDown症候群は先天性心疾患を合併する率が高いと報告されている。TAMを合併するDown症候群に対する心臓手術を2例経験したので報告する。2例とも心疾患は肺高血圧症を伴う心室中隔欠損(VSD)であった。出生直後から末梢血白血球数の異常高値および骨髄芽球増多を認め、骨髄穿刺では骨髄芽球の割合が末梢血のそれより少ないなど、TAMないし先天性白血病と診断された。高肺血流による肺うっ血症状があり、外科治療による介入が必要と考えられた。高粘稠症候群による血栓塞栓の発症を避けるべく、白血球数の減少を待ち、血小板減少による出血傾向を避けるため血小板輸血を行い、肺動脈絞扼術(PAB)を新生児期に施行した。いずれも術後著明な心嚢水の貯留を認め、ドレナージ術を必要とした。その後の合併症はなく経過した。1例目は1歳6カ月時に、2例目は9カ月時に、VSD閉鎖および肺動脈形成術を施行した。2例目は、術直後、血小板減少を認め、血小板輸血を必要としたが、その後は安定した。両症例とも今後、白血病化への可能性があるため、注意深い観察が必要である。

平成19年6月20日受付

別刷請求先：〒791-0295 愛媛県東温市志津川

平成20年4月28日受理

愛媛大学医学部附属病院脳卒中・循環器病センター、臓器再生外科学 長嶋 光樹

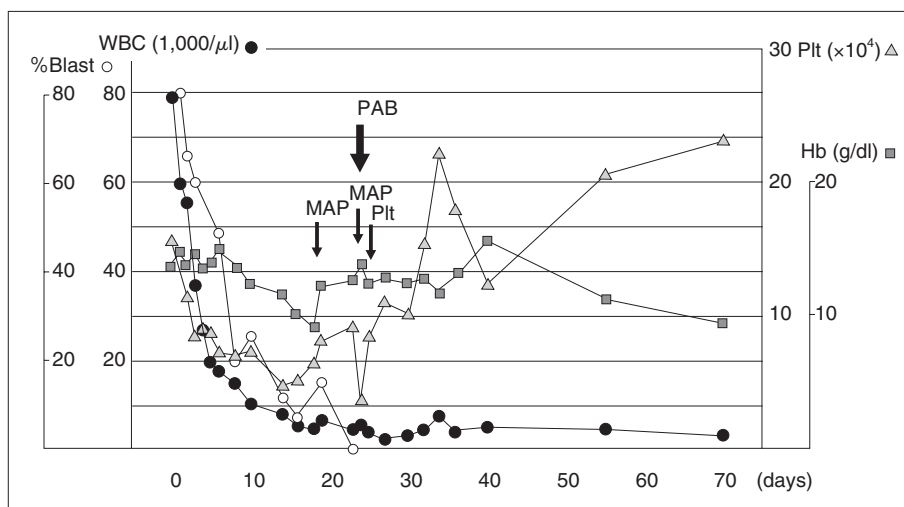


Fig. 1 Case 1: peripheral blood cell counts and clinical course during admission. WBC: white blood cell, PAB: pulmonary artery banding, MAP: red cell concentrates mannitol adenine phosphate transfusion, Plt ( $\times 10^4$ ): platelet count, Hb: hemoglobin concentration

## はじめに

Down症候群では、白血病発生率が正常児の20倍といわれている<sup>1)</sup>。新生児期には、一過性骨髄異常増殖症(transient abnormal myelopoiesis : TAM)の発症が約10%に認められ、なかには、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome : MDS)を経過し、さらには真の白血病へと移行するものもある<sup>2)</sup>。これらの疾患群は先天性心疾患合併率が70%に達するという報告がある<sup>3)</sup>。重篤な高肺血流を伴う心疾患を合併した場合、心疾患治療には新生児期より厳密な水分管理を必要とするが、白血病類似疾患に対し抗白血病治療薬を投与する症例では水分負荷を必要とし、治療が相反する場合がある。また、血小板減少に伴う出血傾向や白血球数増加に伴う高粘稠症候群(hyperviscosity syndrome)を合併すると、周術期の管理に難渋することがある。今回、2例のTAMを合併するDown症候群に対する心臓手術を経験したので報告する。

## 1. 症例 1

37週 6 日、3,160gにて出生の男児。出生直後から著明な腹水を認めた。

日齢 0 日、穿刺にて淡黄色の腹水340mlを除去した。末梢血白血球数 $79,300/\mu\text{l}$ 、骨髄穿刺にて芽球の末梢血/骨髄比は5.0とTAMあるいは先天性白血病が疑われた。心疾患は心エコー検査にて心室中隔欠損(ventricular septal defect : VSD)、肺高血圧症と診断さ

れた。その後、貧血、血小板減少の進行を認めた。1回目入院中の血液検査および臨床経過を示す(Fig. 1)。日齢13日には、白血球数は正常化した。日齢14日に、血小板は $48,000/\mu\text{l}$ に減少するも、徐々に回復傾向を認めた。貧血には輸血を施行した。血小板減少は出血傾向をもたらす可能性があり、白血球数増加は高粘稠症候群による血栓塞栓を引き起こす可能性があったので、「心臓の状態が安定しているのであれば、血液検査が安定する時期まで待機」の方針とした。日齢23日に肺動脈絞扼術(pulmonary artery banding : PAB)を施行。同日、2回目の骨髄穿刺を行い、その結果、骨髄芽球は0%であった。術後、血小板減少が再度進行し、 $38,000/\mu\text{l}$ となったため、血小板輸血を行った。日齢32日に、心嚢液貯留が著明となり、心嚢ドレナージ術を施行した。淡血性の心嚢液50mlを除去した。その後の経過は心臓、血液状態ともに良好であり、日齢73日、退院となった。

その後、外来にても出血傾向や白血球増多等なく順調に経過した。1歳 6 カ月時にVSDパッチ閉鎖および肺動脈形成術を施行した。術後も血小板の異常減少等なく、現在、外来にて経過観察中である。

## 2. 症例 2

33週 1 日、2,605gにて出生の女児。末梢血にて、白血球数 $69,150/\mu\text{l}$ 、骨髄芽球70%であった。

入院中の血液検査および臨床経過を示す(Fig. 2)。心エコー検査にてVSDおよび肺動脈管開存(patent ductus

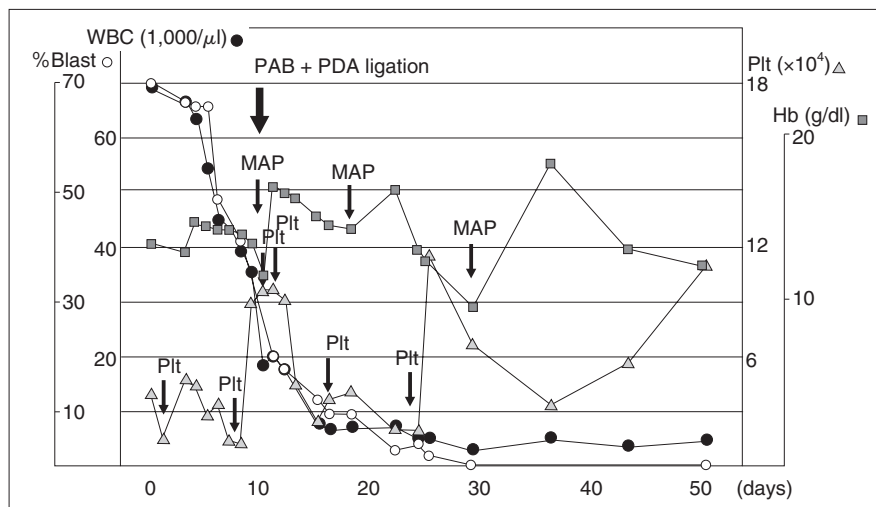


Fig. 2 Case 2: peripheral blood cell counts and clinical course during admission. WBC: white blood cell, PAB: pulmonary artery banding, PDA: patent ductus arteriosus, MAP: red cell concentrates mannitol adenine phosphate transfusion, Plt: platelet concentrates transfusion, Plt ( $\times 10^4$ ): platelet count, Hb: hemoglobin concentration

arteriosus : PDA), 肺高血圧症と診断された。日齢 1 日, 血小板数  $17,000/\mu\text{l}$  と減少し, 血小板輸血を施行した。日齢 3 日, 当院へ転院となった。日齢 4 日, 骨髄穿刺を施行。骨髄芽球 35%, 小型単核骨髄巨核球が陽性であり, 骨髄巨核球は減少を認めた。その後も血小板が減少し ( $14,000/\mu\text{l}$ ), 血小板輸血を施行した。日齢 10 日, 末梢血にて, 白血球数が  $20,000/\mu\text{l}$  以下となり, また, 血小板輸血後, 血小板数  $50,000/\mu\text{l}$  以上となったところで肺動脈絞扼術および PDA 結紮術を施行した。術後も, 脳出血, 肺出血などの合併症や高粘稠症候群による血栓塞栓症は認めなかった。  $50,000/\mu\text{l}$  以下の血小板減少に対し適宜, 血小板輸血を施行した。日齢 24 日, 心嚢液貯留に対しドレナージ術を行った。日齢 38 日, 骨髄穿刺を施行した。骨髄芽球 1%, 小型骨髄巨核球が多いが, 数は正常であった。その後の血液異常は認めなかった。日齢 59 日, 心臓手術後の経過も良好で退院となった。

9 カ月時, VSD パッチ閉鎖および肺動脈形成術を施行した。術直後, 一過性に血小板減少を認め ( $26,000/\mu\text{l}$ ), 血小板輸血を必要としたが, その後は安定した。現在, 外来にて経過観察中である。

## 考 察

ダウン症患児のなかに, 新生児期に白血球数増加, 肝脾腫大を示し, 白血病様を呈する病態が存在し, 一過性骨髄異常増殖症 (TAM) と呼ばれている。Zipursky らによれば, TAM の発現率はダウン症患児の約 10% に

認められると報告されている<sup>2)</sup>。長尾らは, ① 白血球増多はあるものの, 血小板減少, 高度の貧血は少ない, ② 末梢血の芽球数が骨髄中よりも多い, ③ 芽球の増加は一過性で自然消退し, 予後良好なものが多い, ④ 高頻度に先天性心疾患を合併する, という TAM のいくつかの特徴を報告している<sup>4)</sup>。このように予後良好な疾患群と理解されているが, なかには, のちに真の白血病へと移行するものもある。白血病への移行時期も, TAM 経過後, 早いもので数カ月から, なかには 10 年近く経ってから発症するものも報告されている<sup>5)</sup>。どのような症例が真の白血病へと移行するのかわからないところが多く, 今のところは, TAM 発症時, 血小板減少を認めたものが多いとされているに過ぎない<sup>5)</sup>。

心臓手術後は移植片対宿主反応病 (graft-versus-host disease : GVHD) が他の心臓以外の手術に比べ発生率が高いなど, 人工心肺を用いた心臓手術が免疫抑制的に働くとされており<sup>6)</sup>, それに伴い, 悪性疾患の予後を悪化させる可能性があるとも考えられる。その一方で Potapov らは, 人工心肺を用いた心臓手術は老人の慢性リンパ性白血病の自然予後に悪影響を与えず, 禁忌ではないと結論している<sup>7)</sup>。小児における人工心肺の悪性腫瘍に及ぼす影響を調べた報告は調べた範囲ではなかったが, 人工心肺の免疫抑制の可能性, 新生児期の人工心肺の悪影響などを考慮して, 本症例も新生児期には人工心肺を回避する姑息手術を施行した。また, 2 例とも術前より血小板減少を認め, 術中・術後に, 脳出血や肺出血などの出血に関する合併症が考え

られたため、血小板輸血により血小板数を50,000/ $\mu$ l以上としたうえで手術を行った。幸い合併症を認めず、手術を終了できたが、新生児期にどの程度の血小板があれば出血を起こさず安全に手術を遂行できるかは今のところ不明である。その一方でTAMにおいては、白血球数の増加に伴う高粘稠症候群による血栓塞栓の報告や腫瘍細胞融解に伴う播種性血管内凝固症候群の合併などの報告もあり、周術期に注意が必要である<sup>8, 9)</sup>。本症例では、白血球数がある程度低下してから手術を施行することによりこれらの合併症を回避しようと試みた。

今回、新生児期は姑息手術を行ったが、心内修復術をいつ行うかが問題となる。TAMのいくつかの症例では真の白血病へと移行することから、白血病化する前に心内修復をしておくべきと考えられる。1例目は、姑息術後の体重増加が良好でなかったことや、外来にて血液検査が安定していたことから、1歳半にて心内修復術を行った。しかしながらTAMが沈静化した後、数カ月で白血病化する症例もあることから、血小板数が安定し、ある程度の体重増加を認めた時点で心内修復に踏み切ったほうが好ましいかもしれない。実際、白血病化が起きると抗腫瘍剤が投与され、大量の水分負荷が必要とされることが多いので、心疾患治療と相反することになり管理に難渋するからである。また、血小板減少下に開心術を行うリスクも発生し得るし、TAMのなかには肝線維症が急激に進行し、肝不全を呈する症例も報告されており<sup>10)</sup>、これらも出血傾向をさらに助長することから、でき得るかぎり早期の心内修復が望ましいと思われる。

2症例とも経過を通じて滲出液が貯留する傾向が強く、1例目は大量の胎児腹水のため出生日に腹水穿刺が必要であり、また、2例ともPAB後には著明な心嚢液が貯留し、いずれもドレナージ術が必要であった。胎児水腫、腹水や心嚢液貯留の報告がTAM合併例でいくつか報告されている<sup>10, 11)</sup>。Down症候群では甲状腺機能低下症を合併することが多く、そのための滲出液貯留の可能性も考えられたため、両症例の甲状腺機能を検査した。症例1は正常範囲内、症例2は甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone)は高値を示したが、free T3, T4は正常下限であった。両症例とも明らかな甲状腺機能低下は認められないことから、甲状腺機能低下による滲出液貯留とは考えにくい。詳しい機序は不明なものTAMが多量の滲出液貯留に何らかの悪影響を及ぼしている可能性があり、さらなる検証が必要と考えられた。

2症例とも比較的強い血小板減少を認めたため、今

後白血病化する可能性があり、長期にわたり経過観察が必要と考えられた。

## まとめ

一過性骨髄異常増殖症を合併するDown症候群に対する心臓手術2例を経験した。白血球数の減少を待ち、高粘稠症候群による血栓塞栓の発症を避け、血小板減少による出血傾向を避けるため血小板輸血を行い、さらに侵襲の大きい開心術を新生児、乳児期早期には避け、姑息手術を行った。いずれの症例も周術期を含め、合併症も起こらずその後の経過も良好であり、最終的に心内修復術に到達した。

## 【参考文献】

- 1) Lange B: The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000; **110**: 512-524
- 2) Zipursky A, Brown E, Christensen H, et al: Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997; **21**: 97-101
- 3) Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al: Children's Oncology Group: A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; **107**: 4606-4613
- 4) 長尾 大, 飯塚敦夫, 気賀沢寿夫, ほか: Down症におけるTAMとAcute megakaryoblastic leukemia. *新潟シンポジウム* 1988; 64-66
- 5) 畑江芳郎, 武田武夫, 中館尚也, ほか: Transient abnormal myelopoiesis (TAM) 経過後の急性白血病. *臨床血液* 1990; **31**: 1939-1944
- 6) Parshuram C, Doyle J, Lau W, et al: Transfusion-associated graft versus host disease. *Pediatr Crit Care Med* 2002; **3**: 57-62
- 7) Potapov EV, Zurbrugg HR, Herzke C, et al: Impact of cardiac surgery using cardiopulmonary bypass on course of chronic lymphatic leukemia: A case-control study. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 384-389
- 8) Hoskote A, Chessells J, Pierce C: Transient abnormal myelopoiesis (TAM) causing multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 758-762
- 9) Kato K, Matsui K, Hoshino M, et al: Tumor cell lysis syndrome resulting from transient abnormal myelopoiesis in a neonate with Down's syndrome. *Pediatr Int* 2001; **43**: 84-86
- 10) Dormann S, Krüger M, Hentschel R, et al: Life-threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2004; **163**: 374-377
- 11) Hirashima C, Eguchi Y, Kohmura Y, et al: Isolated pericardial effusion and transient abnormal myelopoiesis in a fetus with Down's syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; **26**: 303-306