

DOWN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH MYELOCYTIC AND
MEGAKARYOCYTIC LEUKEMIA

Down 症候群に合併した骨髄および巨核球性白血病

CASE-REPORT

症例報告

HIROMU OKADA, M.D. 岡田 弘

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

HIDEKI YAMAOKA, M.D. 山岡秀樹

MOTOCHIYO MURAKAMI, M.D. 村上基千代



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

DOWN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH MYELOCYTIC AND
MEGAKARYOCYTIC LEUKEMIA

Down 症候群に合併した骨髄および巨核球性白血病

CASE-REPORT

症例報告

HIROMU OKADA, M.D. 岡田 弘

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

HIDEKI YAMAOKA, M.D. 山岡秀樹

MOTOCHIYO MURAKAMI, M.D. 村上基千代



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

CONTENTS

目次

Summary	要約	1
Introduction	緒言	1
Case Report	症例	2
Review of Literature and Discussion	文献の展望および考察	8
References	参考文献	10
Table	1. Peripheral blood picture 表 末梢血液像	3
Figure	1. Myeloblasts in peripheral blood 図 末梢血中の骨髓芽球	3
	2. Karyotype 核型分析	4
	3. Hematological data and treatment 血液検査所見および治療経過	4
	4. Peripheral blood, showing myeloblasts and megakaryocytes 骨髓芽球および巨核球を示す末梢血	6
	5. Megakaryocytes in the peripheral blood 末梢血中の巨核球	6
	6. Bone marrow, showing megakaryocytic proliferation 巨核球の増生を示す骨髓	6
	7. Lymph node, showing megakaryocytic proliferation 巨核球の増生を示すリンパ節	6
	8. Megakaryocytic infiltration in spleen 脾臓における巨核球の浸潤	7
	9. Megakaryocytic infiltration in liver 肝臓における巨核球の浸潤	7
	10. Megakaryocytic infiltration in pancreas 膵臓における巨核球の浸潤	7
	11. Megakaryocytic infiltration in renal pelvis 腎盂における巨核球の浸潤	7

DOWN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH MYELOCYTIC
AND MEGAKARYOCYTIC LEUKEMIA

Down 症候群に合併した骨髄および巨核球性白血病

CASE-REPORT

症例報告

HIROMU OKADA, M.D. (岡田 弘)¹; PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.²;
TAKASHI HOSHINO, M.D. (星野 孝)^{1*}; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)^{2†}
HIDEKI YAMAOKA, M.D. (山岡秀樹)³; MOTOCHIYO MURAKAMI, M.D. (村上基千代)³

ABCC Departments of Medicine¹ and Pathology;² and Department of Pediatrics, Hiroshima Citizens Hospital³
ABCC 臨床部,¹ 病理部,² および広島市民病院小児科³

SUMMARY. An 18½-month-old Japanese female with Down's syndrome died with acute myelocytic and megakaryocytic leukemia. There were striking autopsy findings with peculiar nodular pleomorphic bizarre megakaryocytic infiltrations in the bone marrow, spleen, liver, lymph nodes, kidneys, and pancreas. The literature contains references to "Labile Granulopoiesis" in patients with Down's syndrome associated with myeloproliferative disorders. This patient had proliferation of both myelogenous and megakaryocytic elements indicating that "Labile Myelopoiesis" can progress to leukemia.

要約. 生後18.5か月の Down 症候群の日本人女児が急性骨髄性巨核球性白血病で死亡した。剖検により、白血病の顕著な所見とともに、骨髄、脾臓、肝臓、リンパ節、腎臓および膵臓に特有の結節性、多形性の異常巨核球の浸潤を認めた。文献には Down 症候群に合併した骨髄増殖性疾患においては、「不安定顆粒球形形成 (Labile Granulopoiesis)」との記述がなされている。本症例では、顆粒球系と巨核球系の両者に増殖が認められたので、「不安定骨髄造血 (Labile Myelopoiesis)」が白血病に進展しうることを示している。

INTRODUCTION

Association of Down's syndrome with myelocytic leukemia has been reported, but to our knowledge association with acute myelocytic and megakaryocytic leukemia has not been published. The following is a brief case report and review of pertinent literature.

緒言

骨髄性白血病と Down 症候群との併発については報告がなされているが、著者らの知る限りでは、急性骨髄球性および巨核球性の白血病との併発についての報告はない。以下は簡単な症例報告および関連文献の展望である。

* Faculty of Medicine, Kyoto University, Visiting Research Associate, ABCC
京都大学医学部, ABCC 非常勤研究員

† Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare
厚生省国立予防衛生研究所広島支所

CASE REPORT

The patient (MF [redacted]) was a full-term female infant born on 18 May 1967. She died at 18½ months. Father was 33 and mother 32 at the time of patient's birth. Neither were exposed to the A-bomb. Mother's Wassermann reaction was negative, blood type was B Rh positive. She was primigravida and pregnancy was recorded as being uneventful. Delivery was normal and spontaneous. Birth weight was 2700 g, blood type B Rh positive. Because of retarded growth, she was brought to Hiroshima Citizens Hospital at 1 month of age where the diagnosis of Down's syndrome was made. The paternal grandfather died of stomach cancer. There was no family history of Down's syndrome or blood dyscrasia. Later, mental and physical retardation became evident. At 12½ months she developed pallor and high fever. She was hospitalized on 17 July 1968 and physical examination revealed a poorly developed, moderately nourished and severely anemic child.

Axillary temperature was 38°C and body weight was 8.0 kg. The nose was flat, with lateral upward slope of the eyes, ocular hypertelorism, epicanthus, and microtia. "Simian line," hyperflexibility of joints and muscular hypotony were present. No skin eruptions, hemorrhage, jaundice, or lymphadenopathy were noted. The heart was slightly enlarged with a soft systolic murmur. The lungs were clear on percussion and auscultation. The abdomen was distended. The liver was palpable 7 cm below the right costal margin and the spleen was felt 3 cm below the left costal margin. Her leukocyte count was 9600/mm³ with 35.5% myeloblasts (Table 1). The latter were round or oval, 15-25 μ in diameter with large, round nuclei containing fine granulated chromatin fibers. Two or three nucleoli were seen. The cytoplasm was scanty, blue, and contained a few azurophilic granules and Auer bodies (Figure 1). The red blood cell count was 1.55 × 10⁶, the platelet count 62,000 and the hemoglobin 4.6 g/100 ml. No bone marrow was obtained, although aspiration was attempted several times. The chest X-ray was unremarkable. No specific karyotypic changes other than G21 trisomy were observed in cultured leukocytes (Figure 2).

Treatment and laboratory findings are summarized in Figure 3. After the diagnosis of acute myelocytic leukemia was established 6 MP, 25 mg daily, prednisolone, 40 mg daily, and occasional fresh blood transfusions (35-80 ml) were given. Her general condition improved and fever subsided; however, the size of liver and spleen remained unchanged and a few myeloblasts persisted in the peripheral blood. She was discharged on 26 July, and followed in the hospital outpatient clinic. On 7 October, she was readmitted to Hiroshima Citizens Hospital because of fever and induration over the right lower extremity

症 例

患者(MF [redacted])は、1967年5月18日満期分娩の女児で、生後18.5か月で死亡した。出生時の父親の年齢は33歳、母親は32歳で、どちらも原爆に被爆していない。母親のWassermann反応は陰性で、血液型はB型、Rh陽性。初産で、妊娠経過は順調。分娩は正常、自然分娩であった。出生時体重は2700g。血液型はB型、Rh陽性。生後1か月の時、発育不良のため広島市民病院で受診、Down症候群と診断された。父方の祖父は胃癌で死亡。家族歴にDown症候群も血液疾患もない。以後精神ならびに身体の発育遅滞が認められた。生後12.5か月の時、蒼白と高熱のため、1968年7月17日に入院した。診察所見では、発育不良、栄養状態中等度で、高度の貧血が認められた。

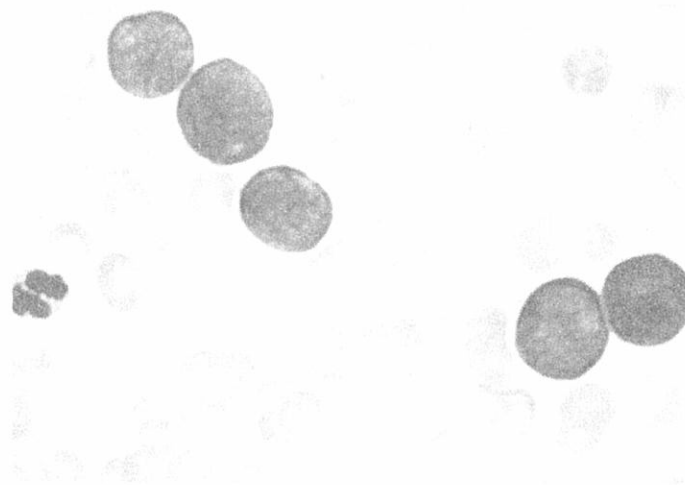
腋窩体温38°C、体重8.0kg。鼻は扁平、両眼裂狭小でつり上り、両眼隔離症、眼内角贅皮および小耳症がある。「猿線」、関節の過伸展および筋緊張度の低下を認める。皮疹、出血、黄疸、およびリンパ節腫脹はいずれも認められない。心臓はわずかに肥大し、柔らかい心収縮期雑音を聴取する。肺臓は打・聴診ともに異常を認めない。腹部は膨隆し、肝臓を右肋弓下7cm、脾臓を左肋弓下3cm触れる。白血球数は9600/mm³で、骨髄芽球を35.5%に認める(表1)。骨髄芽球は直径15-25μで、円形または楕円形。その核は大きく円形で、微細顆粒状のクロマチン線維がある。2-3個の核小体がみられる。細胞質は少なく、淡青色を呈し、少数のアズール好性顆粒およびAuer小体を認める(図1)。赤血球数1.55 × 10⁶、血小板数62,000、血色素量4.6g/100ml。骨髄穿刺を数回試みたが、骨髄液は得られなかった。胸部X線検査では異常所見を認めなかった。白血球培養による染色体検査で、G21トリソミー以外には特異的核型変化を認めない(図2)。

治療および臨床検査所見を図3に一括して示す。急性骨髄性白血病と診断して、6MP 1日25mg、プレドニロン 1日40mgの投与と新鮮血35-80mlの輸血をときどき行なった。全身状態も改善し、熱も漸次下降を示した。しかし、肝・脾の大きさには変化なく、末梢血に少数の芽球が依然として認められた。7月26日に退院し、外来で経過観察を続けた。10月7日に発熱と右下肢に腫脹を生じたので、血栓性静脈炎の診断のもとに、同日広島市民病院に再入院した。抗生物質による治療を受け、病状は

TABLE 1 PERIPHERAL BLOOD PICTURE

表 1 末梢血液像

	17 July 7月17日	20 Aug. 8月20日	17 Sep. 9月17日	10 Oct. 10月10日	18 Nov. 11月18日
RBC 赤血球 ($\times 10^6$)	1.55	2.34	1.98	2.92	1.85
Hb 血色素	4.6	6.5	6.2	8.2	5.8
Hct ヘマトクリット		20.0	19.0	26.5	19.5
Plate 血小板 ($\times 10^3$)	62.0	60.0	125.0	240.0	550.0
WBC 白血球	9600	5800	12900	20000	46000
Myeloblast 骨髓芽球	35.5%	0.5	5.2	34.5	65.6
Promyelocyte 前骨髓球	1.5	21.5	47.6	17.5	1.0
N-Myelocyte 骨髓球	1.5	8.5	2.4	4.0	1.0
N-Metamyelocyte 後骨髓球	1.0	3.5	1.4	1.5	0.8
N-band 桿状好中球	8.5	2.5	1.8	1.5	2.0
N-seg 分葉好中球	8.5	25.5	2.4	9.5	3.8
Eosinophil 好酸球	0	0	0	1.0	0
Basophil 好塩基球	0	2.0	1.2	3.5	0.2
Monocyte 単球	0.5	0.5	3.8	2.5	0.6
Lymphocyte リンパ球	43.0	35.5	34.2	24.5	25.0
Megakaryocyte 巨核球	(-)	(-)	(-)	(-)	3.4/100WBC
Nuc. Red cell 有核赤血球	7	8.5	6.2	14.5	1.0/100WBC

Figure 1 Myeloblasts in peripheral blood, Wright stain ($\times 1000$)図 1 末梢血中の骨髓芽球, Wright 染色法 ($\times 1000$)

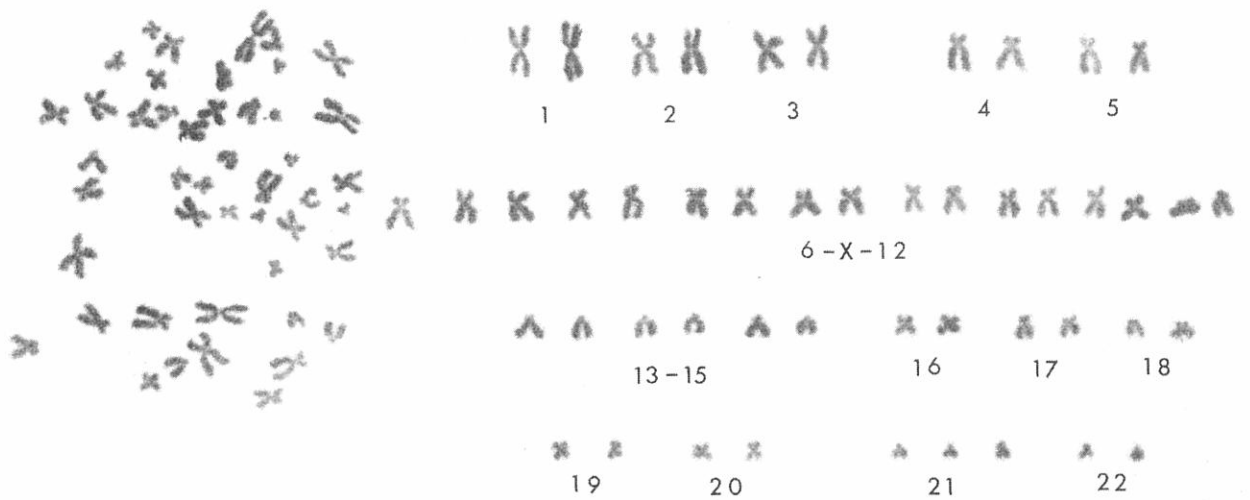


Figure 2 Karyotype
 図2 核型分析

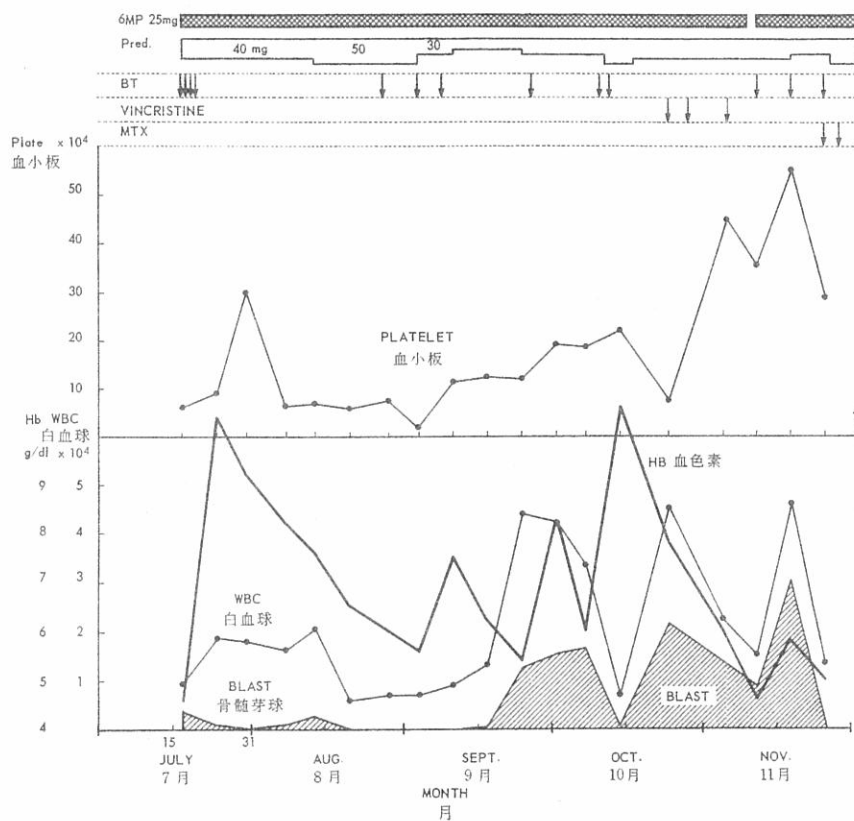


Figure 3 Hematology data and treatment
 図3 血液検査所見および治療経過

which was diagnosed as thrombophlebitis. She was treated with antibiotics and improved. At that time both the liver and spleen were palpated 10 cm below the costal margin. Intravenous Vincristine 0.6-1.0 mg administered three times at weekly intervals was added to the treatment regimen. The hematological examinations now revealed persistent myeloblast cells in the peripheral blood. The anemia became increasingly severe. Methotrexate 5 mg was administered intravenously on two occasions. The platelet counts increased to 55×10^6 . Many megakaryocytes were observed in the peripheral blood terminally (Figures 4, 5). She died on 2 December 1968.

Autopsy Findings. The body was poorly developed and moderately nourished. The skin was smooth and pale and contained a few scattered petechiae. The subcutaneous fat was abundant and edematous. There was no free fluid in the peritoneal cavity, but 50 cc was present in each pleural cavity. The pericardial cavity contained 10 cc of serous fluid. The heart weighed 70 g, was slightly enlarged and contained many petechiae on the epicardial surface. The foramen ovale and ductus arteriosus were closed. There were no congenital cardiac abnormalities. The left lung weighed 100 g and the right 160 g. They were firm and rubbery with marked loss of crepitation throughout. The spleen at 185 g was about six times normal weight. It was firm with obliteration of Malpighian corpuscles. There was generalized massive lymphadenopathy of all lymph node systems. The liver was markedly enlarged weighing 650 g. The surface was tense and the lobular architecture was somewhat obscured by pale infiltrates. The esophagus contained a small erosion, but the stomach and intestines were unremarkable. The kidneys showed no obvious changes. The brain was small weighing 750 g. A very small amount of focal subarachnoid hemorrhage was present. The bone marrow of the ribs, sternum, and vertebrae was red, cellular, and firm. Histologic sections contained a peculiar pleomorphic cellular infiltrate in the bone marrow, many of the enlarged lymph nodes, spleen, liver, pancreas and in the kidneys (Figures 6-11). This cellular infiltrate was composed of many bizarre megakaryocytes and immature myeloid and erythroid cells. Most of the megakaryocytes were multinucleated, others were in mitosis. Many nuclei were atypical. The reticulum stain of bone marrow sections showed a slight increase in reticulin fibers. Severe interstitial pneumonitis was the immediate cause of death. Stain for pneumocystis was negative. The area of erosion of the esophageal mucosa contained budding septate branched fungi (candida).

軽快した。この時、肝・脾を肋弓下10cm触れた。6 MP およびプレドニソロンの投与にあわせてビンクリスチン 0.6-1.0 mgの静注を週1回、計3回行った。血液検査では、末梢血に依然として骨髄芽球が認められた。貧血はますます高度になった。メソトレキセート 5 mgを2回静注した。血小板数は 55×10^6 に増加した。末期には、末梢血中に多くの巨核球が観察された(図4, 5)。1968年12月2日に死亡した。

剖検所見。発育は不良、栄養は中等度。皮膚は平滑で蒼白、少数の溢血斑の散在を認める。皮下脂肪は豊富かつ浮腫性。腹腔内に腹水はないが、両胸膜腔に50ccずつの胸水を見る。心嚢には、10ccの漿液がある。心臓は70 gで、わずかに肥大し、心外膜に多くの点状出血をみる。卵円孔および動脈管は閉鎖している。心臓に先天性異常はない。左肺は100 g、右肺は160 gで、左右とも硬く、弾性があり、捻髪音は全くきかれない。脾臓は185 gで、正常の約6倍であり、硬く、Malpighi小体は著明でない。全身のリンパ節は腫大している。肝臓は著しく腫大し、650 gで、断面は緊張性、分葉構造は淡色の浸潤物のためやや不鮮明である。食道には小びらん巣があるが、胃・腸には著変はない。腎臓には著変はない。脳は小さくて750 g、ごく少量の点状出血をクモ膜下に認める。肋骨、胸骨、および脊椎骨の骨髄は赤色で、硬くて細胞に富んでいる。組織学的所見では、特有の多形細胞の浸潤が骨髄(図6)、多くの腫大リンパ節(図7)、脾臓(図8)、肝臓(図9)、膵臓(図10)および腎臓(図11)にみられる。この細胞浸潤は、多くの異常な巨核球細胞ならびに未熟型の骨髄球系と赤芽球系の細胞から成る。大部分の巨核球細胞は分葉多核化し、その他のものは有糸分裂像を示している。多くの核は非定型的である。骨髄組織の細網染色法検査により、レチクリン線維のわずかな増加を認める。重篤な間質性肺炎が直接死因である。Pneumocystisは染色したが検出されなかった。食道粘膜のびらん部位には有隔分枝糸状菌(カンジダ)の分芽がみられた。

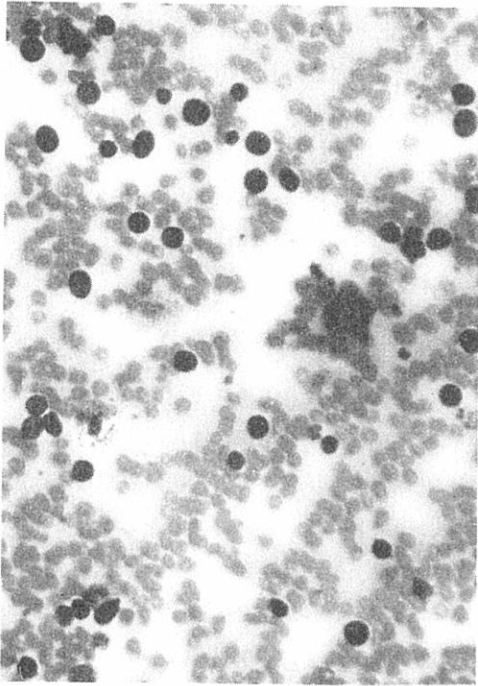


Figure 4 Peripheral blood, showing myeloblasts and megakaryocytes.
Wright stain ($\times 250$).

図4 骨髓芽球および巨核球を示す末梢血; Wright 染色法 ($\times 250$).

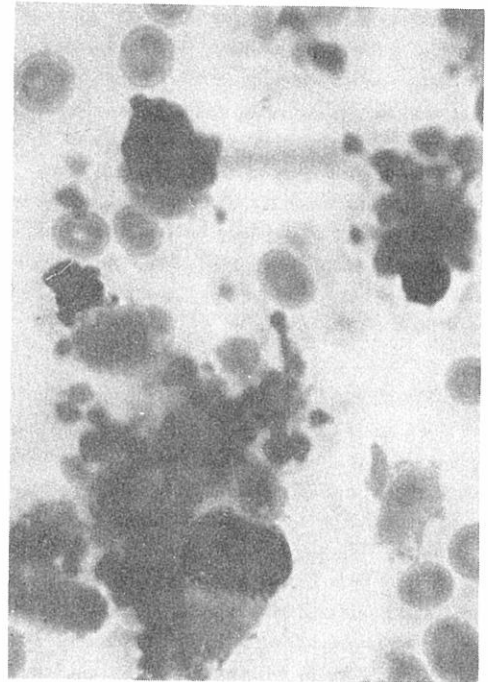


Figure 5 Megakaryocytes in the peripheral blood;
Wright stain ($\times 1000$).

図5 末梢血中の巨核球; Wright 染色法 ($\times 1000$).

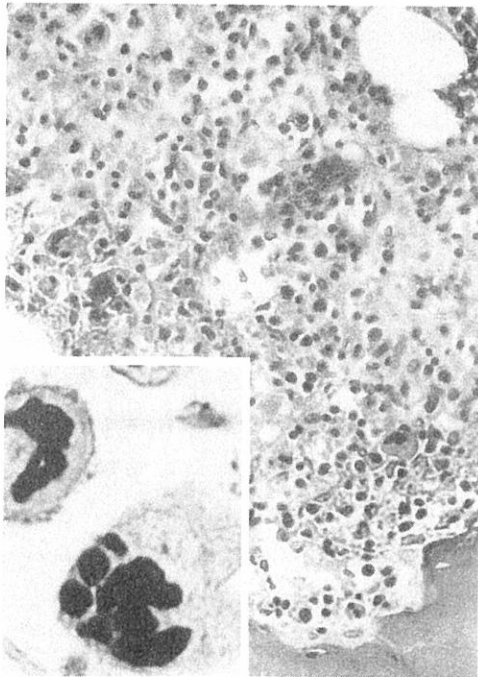


Figure 6 Bone marrow, showing megakaryocytic proliferation;
H & E stain ($\times 200$, Inset shows megakaryocytes $\times 1000$).

図6 巨核球の増生を示す骨髓; H & E 染色 ($\times 200$,
差込み図は巨核球を示す $\times 1000$).

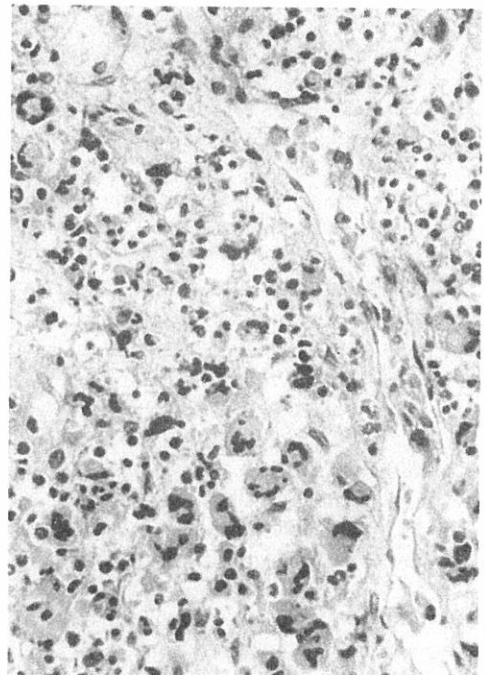


Figure 7 Lymph node, showing megakaryocytic proliferation;
H & E stain ($\times 200$).

図7 巨核球の増生を示すリンパ節; H & E 染色法 ($\times 200$).

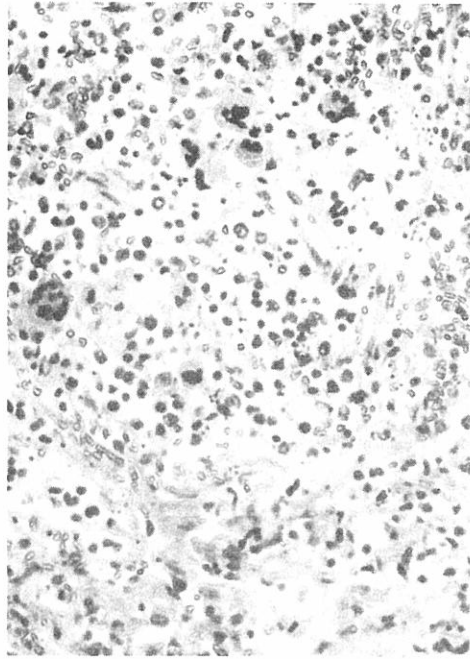


Figure 8 Megakaryocytic infiltration in spleen; H & E stain ($\times 200$).
図8 脾臓における巨核球の浸潤; H & E 染色法 ($\times 200$).

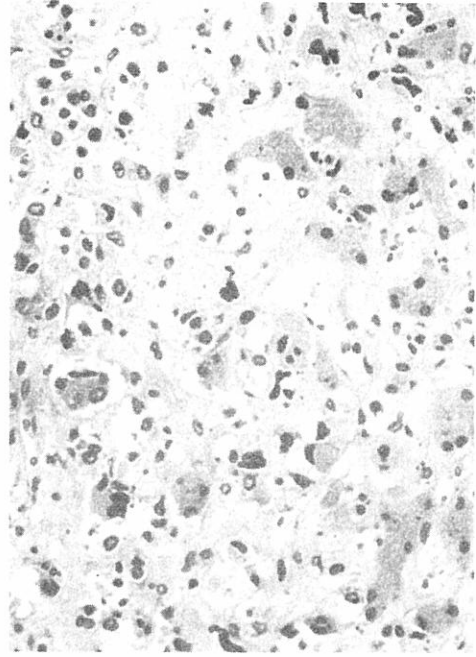


Figure 9 Megakaryocytic infiltration in liver; H & E stain ($\times 200$).
図9 肝臓における巨核球の浸潤; H & E 染色法 ($\times 200$).

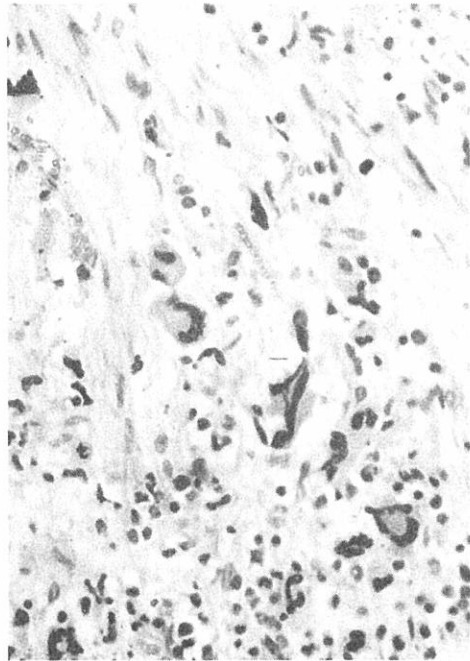


Figure 11 Megakaryocytic infiltration in renal pelvis; H & E stain ($\times 200$).
図11 腎盂における巨核球の浸潤; H & E 染色法 ($\times 200$).

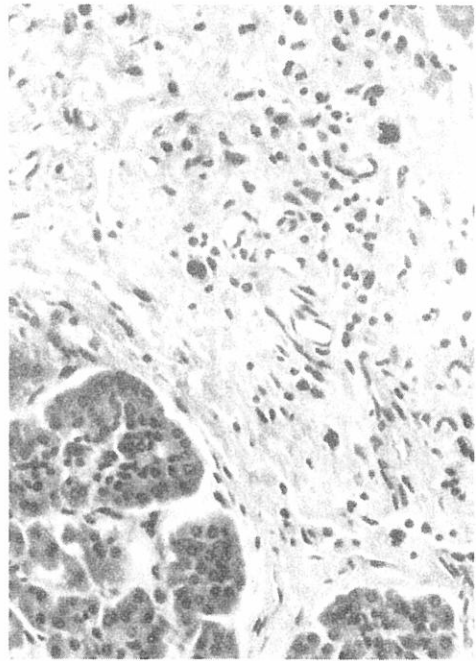


Figure 10 Megakaryocytic infiltration in pancreas; H & E stain ($\times 200$).
図10 膵臓における巨核球の浸潤; H & E 染色法 ($\times 200$).

It is well known that there is a high incidence of myelocytic leukemia among patients with Down's syndrome.¹⁻³ Leukemoid reactions have also been reported (or a transient leukemia disease) in persons with Down's syndrome.⁴⁻⁶ Ross et al⁷ reported a case of "Down's syndrome" with transient acute granulocytic leukemia. They suggested ineffective regulation of granulopoiesis in Down's syndrome and called this abnormality "Labile Granulopoiesis." This ineffective regulation produced unusual blood changes in Down's syndrome including a leukocytic shift to the left and decreased lobulation of the polymorphonuclear leukocytes in the peripheral blood.

Reports of essential thrombocythemia or atypical proliferation of megakaryocytes are rare. Significantly, most of these cases are associated with Down's syndrome. Fujinami et al⁸ reported a case of a 32-month-old male infant with the syndrome who also had a leukemoid reaction and atypical megakaryocytic proliferation in the bone marrow and lymph nodes. Miller et al⁹ reported a case of Down's syndrome associated with a marked thrombocythemia and abnormal platelets. Although there was persistent hematologic abnormality, the authors did not consider this a case of leukemia but of myeloproliferative disease, because of the unique finding of increased number and size of platelets. Pochedly and Ente¹⁰ observed an infant with Down's syndrome who presented with evidence of severe polycythemia, marked normoblastemia, leukemoid reaction, giant platelets, and disseminated intravascular coagulation. Tsujino et al¹¹ described an autopsy case of Down's syndrome associated with congenital leukemia and indicated that the reactive proliferation of megakaryocytes present was also an important observation. Weinberger and Oleinick¹² conducted an epidemiologic investigation of neonatal polycythemia. They studied 402 infants with polycythemia matched with control infants. Nine of the 402 infants with polycythemia had Down's syndrome, but none of the control infants had this syndrome. The number observed was 19.2 times greater than expected. They suggested that the red cell proliferation in these infants was analogous to granulocytic and platelet abnormalities previously reported by others. These findings support the hypothesis that there was a congenital defect in bone marrow function in newborn infants with Down's syndrome.

In the present case, the clinical picture and autopsy findings confirm the diagnosis of acute myelocytic and megakaryocytic leukemia. Very rarely is acute leukemia associated with thrombocythemia and peripheral blood megakaryocytosis¹³ especially in patients under continuous treatment with 6 MP in the amounts given to this patient.

Down 症候群を有する患者に白血病の発生率が高いことはよく知られている。¹⁻³ また Down 症候群患者では、類白血病反応(または、一過性白血性疾患)を示す症例があることも報告されている。⁴⁻⁶ Ross ら⁷ は、一過性の急性顆粒球白血病を有する Down 症候群の症例を報告した。かれらは、その原因は、Down 症候群においては顆粒球形成に対する有効な抑制機序が失われることにあるのであろうとして、この異常性を「不安定顆粒球形成」と名づけた。この有効な抑制機序が失われるため、Down 症候群においては白血球の左方移動および多形核白血球の分葉減少のような異常血液変化が末梢血液において、認められるようになった。

原発性血小板増多症や巨核球異常増生に関する報告は比較的少ないが、これらの多くが Down 症候群に合併していることは特記すべきことである。藤浪ら⁸ は同症候群をもつ生後32か月の男児で類白血病反応を示し、骨髄およびリンパ節に巨核球の増生をみた症例を報告している。Miller ら⁹ は Down 症候群と異常形態の血小板の顕著な増多症との合併を示す症例を報告している。この症例では、血液学的異常が持続して認められたが、特有の血小板数とその大きさからして、白血病とは考えないで、骨髄増殖性疾患と考えた。Pochedly および Ente¹⁰ は、Down 症候群の新生児で、重篤な多血症、顕著な正赤芽球血症、類白血病反応、巨大血小板および広範な血管内凝固の症状を呈した症例を観察している。辻野ら¹¹ は、新生児の Down 症候群と先天性白血病との合併症の1剖検例について報告し、かつ巨核球の反応性増殖のみられることは、重要な所見であると指摘している。Weinberger および Oleinick¹² は、新生児の多血症の疫学的調査を実施した。かれらは、多血症を有する幼児402名と対照児について調査した。多血症を示した402名のうち9名に Down 症候群が認められたが、対照児ではそれが認められなかった。この観察例数は期待数よりも19.2倍も大きかった。かれらは、これらの幼児における赤血球増生は、以前他の研究者によって報告された顆粒球および血小板の異常に類似しているということを示唆した。これらの所見は、Down 症候群の新生児では、その骨髄機能に先天的欠陥があるという仮説を支持するものである。

本症例では、臨床像および剖検所見によって急性骨髄性巨核球性白血病の診断が確定された。急性白血病で血小板増多症や末梢血液の巨核球増多症¹³を示すことはきわめてまれである。特に本患者の受けたほどの量の6MP投与による継続治療の場合にはさらにまれである。特殊染色法で、レチクリン線維に軽度の増加がみられたが、

Although special stains showed a mild increase in reticulin fibers, there was no evidence of myelofibrosis which in any case is very rare in this age group. Further, this patient's clinical course was too fulminating to expect typical myelofibrosis. The extensive nodular proliferations and the infiltration of pleomorphic bizarre megakaryocytes in the bone marrow of other organs in this case support the belief that this was a progressive megakaryocytic proliferation rather than a reaction. Another interesting feature was the finding of 14.5 normoblasts per 100 leukocytes in the peripheral blood. The bone marrow showed mild erythroid hyperplasia, but no evidence of true erythroid proliferative disease.

The myeloid and megakaryocytic proliferative disorder in this case was definite and is in keeping with Dameshek's "Myeloproliferative Syndrome."¹⁴ In this case there was a true myelocytic and megakaryocytic leukemia with mild erythroid hyperplasia. We believe that the concept of ineffective regulation of granulopoiesis in Down's syndrome should be expanded from "Labile Granulopoiesis" to "Labile Myelopoiesis," because any or all elements of the bone marrow may participate in the process. The study of Down's syndrome should be approached from all aspects of myeloproliferative disorders.

この年齢群ではきわめてまれであるところの骨髄線維症の証拠はみられなかった。さらに、この患者の臨床経過があまりに急速であったので、定型的な骨髄線維症の発現は考えられない。骨髄にみられた多形性異常巨核球細胞の広範な結節性増殖と浸潤が、他の臓器にも認められたことによって、本症例は反応によるものではなくて、むしろ進行性巨核球細胞の増生に起因するものとの考えが裏づけされるものである。もう一つの興味ある所見は、末梢血液中の白血球100個当たり正赤芽球が14.5個認められたことである。骨髄に軽度の赤血球過形成を認めたが、赤血球の真性増殖性疾患の所見はなかった。

本症例においては骨髄球および巨核球の増殖性疾患であることは明らかであって、Dameshekの提唱した「骨髄増殖性症候群」に該当する。¹⁴ この症例では、軽度の赤血球過形成を伴う真性骨髄球性巨核球性白血病が認められた。骨髄を構成する細胞系のいずれかのまたは全部の要素が、このような変化を起こしうるのであるから著者らはDown症候群における顆粒球形成に対する有効な抑制機序の失われるという概念は「不安定顆粒球形成」から「不安定骨髄造血」へ拡大されるべきであると考えている。Down症候群についての研究は、骨髄増殖性疾患のあらゆる面より実施されるべきであろう。

REFERENCES

参考文献

1. KRIVIT W, GOOD RA: Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Amer J Dis Child* 94:289-93, 1957
(モンゴリズムと白血病の同時発生)
2. STEWART A, WEBB S, HEWITT D: A survey of childhood malignancies. *Brit Med J* 1:1495-508, 1958
(小児の悪性腫瘍に関する研究)
3. MILLER RW: Neoplasia and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 171:637-44, 1970
(新生物と Down 症候群)
4. WEGELIUS R, VÄÄNÄNEN I, KOSKEIA SL: Down's syndrome and transient leukemia-like disease in a newborn. *Acta Paediat Scand* 56:301-6, 1967
(新生児における Down 症候群と一過性白血病様疾患)
5. 田中 要, 岡田正直: 類白血病反応を呈した蒙古症の 1 例. *日本臨牀* 27: 1939-40, 1969年
(TANAKA K, OKADA M: A case of mongolism associated with leukemoid reaction. *Nihon Rinsho—Jap J Clin Med*)
6. NAGAO T, LAMPKIN BC, HUG G: A neonate with Down's syndrome and transient abnormal myelopoiesis: Serial blood and bone marrow studies: *Blood* 36:443-7, 1970
(Down 症候群に一過性異常骨髄造血を伴った 1 例: 血液および骨髄の経時的研究)
7. ROSS JD, MOLONEY WC, DESFORGES JF: Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a mongoloid child. *J Pediat* 63:1-10, 1963
(蒙古症様小児における先天性白血病の様相を呈する顆粒球形成の無効調節)
8. 藤浪隆夫, 杉山武敏, ほか: 小児 Megakaryocytic myelosis の 1 剖検例. *小児科紀要* 7: 226-34, 1961年
(FUJINAMI T, SUGIYAMA T, et al: A case of megakaryocytic myelosis in a child. *Shonika Kiyo—Ann Paediat Jap*)
9. MILLER JMC, SHERRILL JG, HATHAWAY WE: Thrombocythemia in the myeloproliferative disorder of Down's syndrome. *Pediatrics* 40:847-50, 1967
(Down 症候群の骨髄増殖性疾患における血小板血症)
10. POCHEDLY C, ENTE G: Disseminated intravascular coagulation in a newborn with Down's syndrome. *J Pediat* 73:298, 1968
(Down 症候群を有する新生児における広範な血管内凝固)
11. 辻野儀一, 牧 淳, ほか: モンゴリズムに伴った先天性白血病の剖検例. *小児科臨床* 18: 1032-41, 1965年
(TSUJINO G, MAKI J, et al: A case of mongolism associated with congenital leukemia. *Shonika Rinsho—Jap J Pediat*)
12. WEINBERGER MM, OLEINICK A: Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome. *J Pediat* 77:273-9, 1970
(Down 症候群における先天性骨髄機能障害)
13. WINTROBE MM: *Clinical Hematology*, 6th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1967. p 1017
(臨床血液学)
14. DAMESHEK W, GUNZ F: *Leukemia*. 2nd ed. New York and London, Grune & Stratton, 1964. pp 377-89
(白血病)