

告示	番号	76	悪性新生物
	疾病名	若年性骨髄単球性白血病	

若年性骨髄単球性白血病

じゃくねんせいこつずいたんきゅうせいはいっけつびょう

概要・定義

若年性骨髄単球性白血病 (JMML)は多能性造血幹細胞のクローン性異常により単球と骨髄球系前駆細胞が異常増殖する造血器疾患で、乳幼児に好発する。顆粒球単球コロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: GM-CSF)受容体 β 鎖下流の RAS 経路に関与する遺伝子の変異が約 90%の症例で検出され、JMML の骨髄球系前駆細胞は GM-CSF に対する高感受性を有する。この異常クローンに由来する細胞が末梢血や骨髄のみならず全身の臓器で増殖し、多彩な症状をきたす。

症状

顔色不良、発熱、出血症状などの非特異的症候をしばしば呈する¹⁾。肝脾腫はほぼ全例で認められるが、Noonan 症候群合併例や、CBL 遺伝子変異例では目立たないこともある。その他、リンパ節腫脹、皮疹、黄色

腫、カフェオレ斑などを認めうる¹⁾。肺にも浸潤を来することがあり、時に致命的となる。

末梢血では白血球数の増加、血小板減少、貧血がみられ、白血球分画で好中球と形態異常を有する単球の増加をみる²⁾。HbF の増加を約 60%の症例で認め、予後規定因子にもなっている¹⁾。骨髄球系前駆細胞や赤芽球が末血中にしばしば出現するが芽球は 20%未満である²⁾。骨髄では骨髄球系細胞の過形成を呈するが、末梢血所見に比べて非特異的である。約 60%は正常核型で、約 25%が-7 を有する。コロニーアッセイ法およびフローサイトメトリーを用いたリン酸化蛋白解析によって GM-CSF 高感受性が証明される^{3),4)}。

以前から JMML の一部症例で高 IgG 血症や自己抗体の出現をみるものが知られていたが、最近、自己免疫性リンパ増殖症候群 (autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS) と JMML の鑑別が困難な例において KRAS の後天性変異が確認され、RALD (RAS-associated ALPS-like disease) という新たな病名が提唱された⁵⁾。ALPS と病態が重複する原因や典型的 JMML との経過の違いなどはまだ明らかではないが、造血幹細胞移植 (HSCT) なしで長期生存を得ている RAS 変異陽性 JMML の一部は RALD である可能性が示されている。

RAS 経路関連遺伝子変異として、約 40%の症例が PTPN11 の体細胞変異、約 30%が RAS の体細胞変異、約 15%が NF1 の生殖細胞系列変異、約 10%が CBL の変異をそれぞれ有する⁶⁾。Noonan 症候群の約半数で PTPN11 の生殖細胞系列変異を認め、JMML 様症状を呈することがあるが自然消退する⁶⁾。CBL の生殖細胞系列変異を有する例も経過が緩徐なこ

とが多く、造血幹細胞移植 (HSCT)なしでの長期生存も期待できる⁷⁾。CBL変異例は眼間解離や小頭など特異顔貌を呈することがあり、先天性 CBL 症候群という疾患名が提唱されている^{8),9)}。

JMML の臨床像はウイルス感染症などと重複しうるため鑑別診断に際して注意が必要であり、臨床像と検査所見に基づいた診断基準が国際 JMML シンポジウムから提案されている¹⁰⁾。

治療

JMML に対する化学療法の有効性は証明されておらず、HSCT を行わない場合の EFS は 6%であり、HSCT が治癒を期待できる治療法である¹⁾。HSCT 前の AML 型化学療法や脾摘の有効性は示されておらず、急激な白血球増多や肺浸潤を呈する例に対しては mercaptopurine 経口や低用量 Ara-C が推奨される。ヨーロッパ小児 MDS 研究グループ (EWOG) は移植前処置に Bu, CPA, L-PAM を用いて、5年 EFS は 52%であった¹¹⁾。TRM 13%、再発 35%と、再発が大きな問題である。移植後キメリズム解析で再発が疑われる場合は免疫抑制剤の速やかな減量が必要である¹²⁾。再発例に対するドナーリンパ球輸注の効果は限定的で¹³⁾、再移植により再発例の約 40%が救済される¹⁴⁾。日本では Bu, Cy, fludarabine (Flu)による前処置の有効性が示されており¹⁵⁾、現在、JPLSG(日本小児白血病リンパ腫研究グループ)の主導にて全国基盤で臨床試験が行なわれている。

抜粋元：http://www.shouman.jp/details/1_1_15.html