

# 小児科抄読会

JI 鄭和卿 / 長谷川大輔

# Background

# Down syndrome

- 21 trisomy で発症する先天性疾患群
- 新生児期に一過性骨髄異常増殖症(TMD)と白血球芽球が末梢血中に増加する疾患を発症することがある。
- 発症の確率は疾患の定義や研究によるが、10-30%程度

# TMD

(一過性骨髄異常増殖症)

- 造血転写因子 GATA1 の遺伝子変異が原因と考えられているが変異による TAM 発症のメカニズムはまだ解明されていない。
- TMDのほとんどが月齢3ヶ月以内に自然治癒するが、20%は6ヶ月以内に死亡する (Early death) 。治癒した後も4歳以内に20%がAMLを発症する。

# DS-AML

- 同一患者より採取したTMDとAMLの芽球が共にGATAI変異を持っていることよりAMLはTMDの延長線上にある疾患。
- GATAI変異がない児はAMLを発症しなかった。

Blood. 2013; 122(24):3908-17

# Introduction

- Early deathに繋がるような臨床症状を呈する児にシタラビン投与することで症状が緩和することが知られているが、容量や治療対象が不明確。
- TMDとDS-AMLが共にGATA1変異を持っているならTMDクローンを排除することによりDS-AMLを予防できるのではないか。

# Patients and Methods

- 多施設、非ランダム化、歴史的対照研究
- 2007/4/1~2015/2/8
- 地域：ドイツ、オランダ
- 対象：末梢血および骨髄にて骨髄芽球が5%以上、またはGATA1変異を有する月齢3ヶ月以内の児
- 対照群：Acute Myeloid Leukemia Berlin-Frankfurt-Munster(AML-BFM)研究に1993年から2006年に登録された患者群（適格・除外基準は本試験と同じ）

# Patients and Methods

- 治療

- (1)診断時に症状がある症例

- (WBC > 10万/ $\mu$ L、腹水、肝機能異常、胎児水腫)

- (2)8週目にMRD（微小残存病変）陽性

- (TMD特有の免疫表現型が0.1%以上存在かPCRにてGATA1の検出)

- (3) (1)、(2)で治療抵抗性の症例

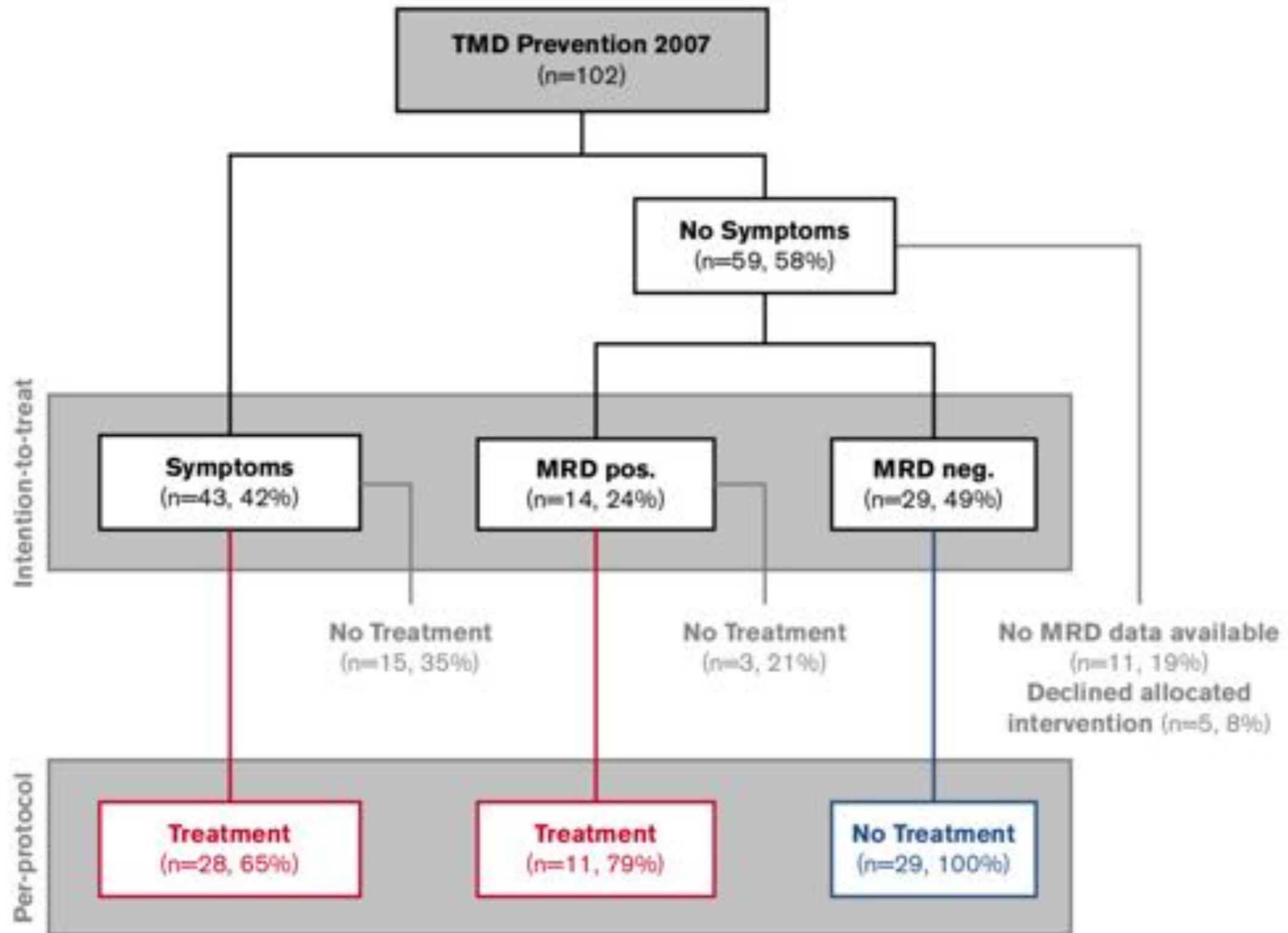
以上に対し、7日間少容量シタラビン（1.5mg/kg IV/皮下）



# Result

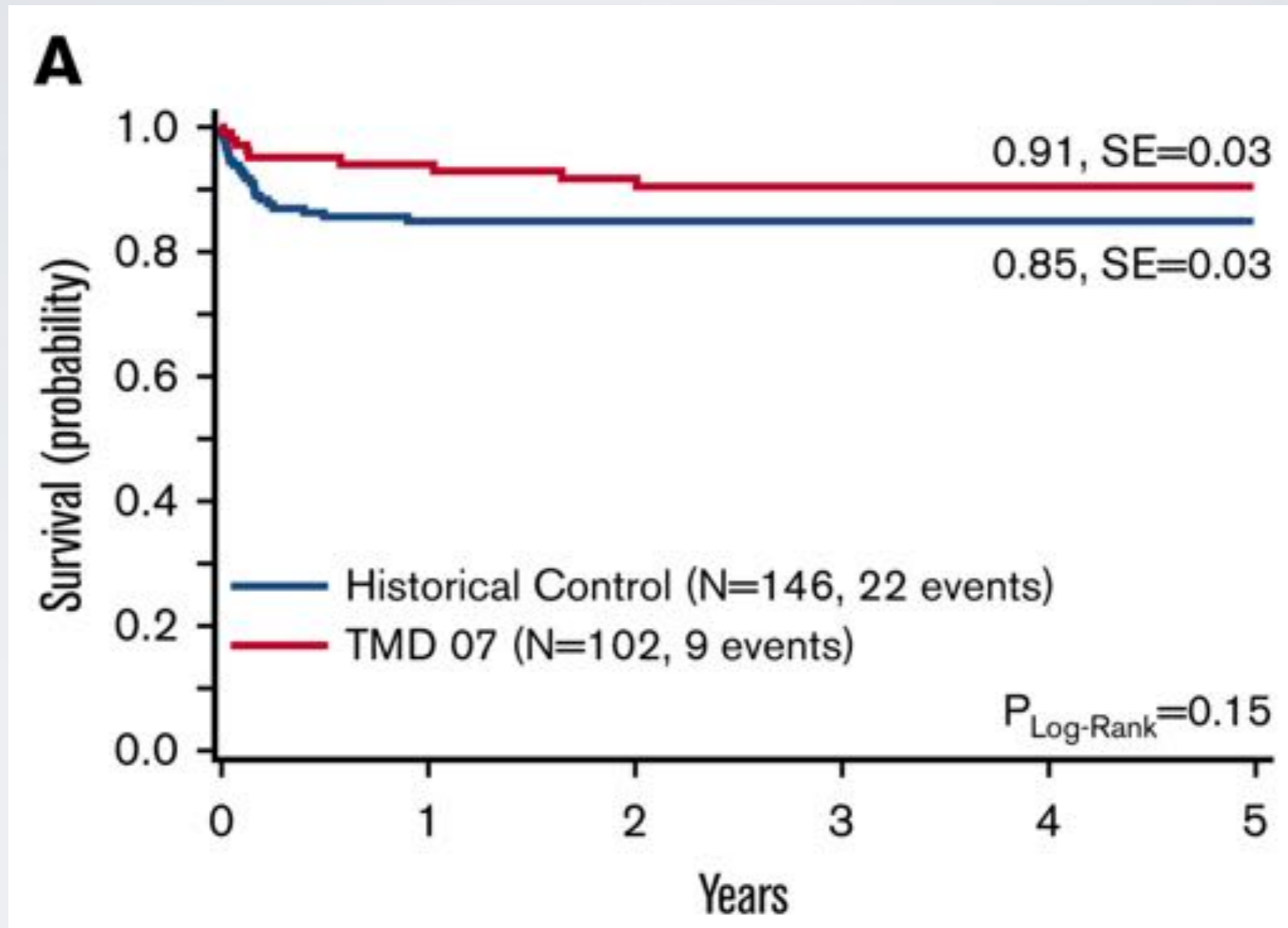
- Patient Characteristics
- 5年生存率、5年無再発期間、早期死亡の累積発生率
- DS-AML発症率

# Patients characteristics



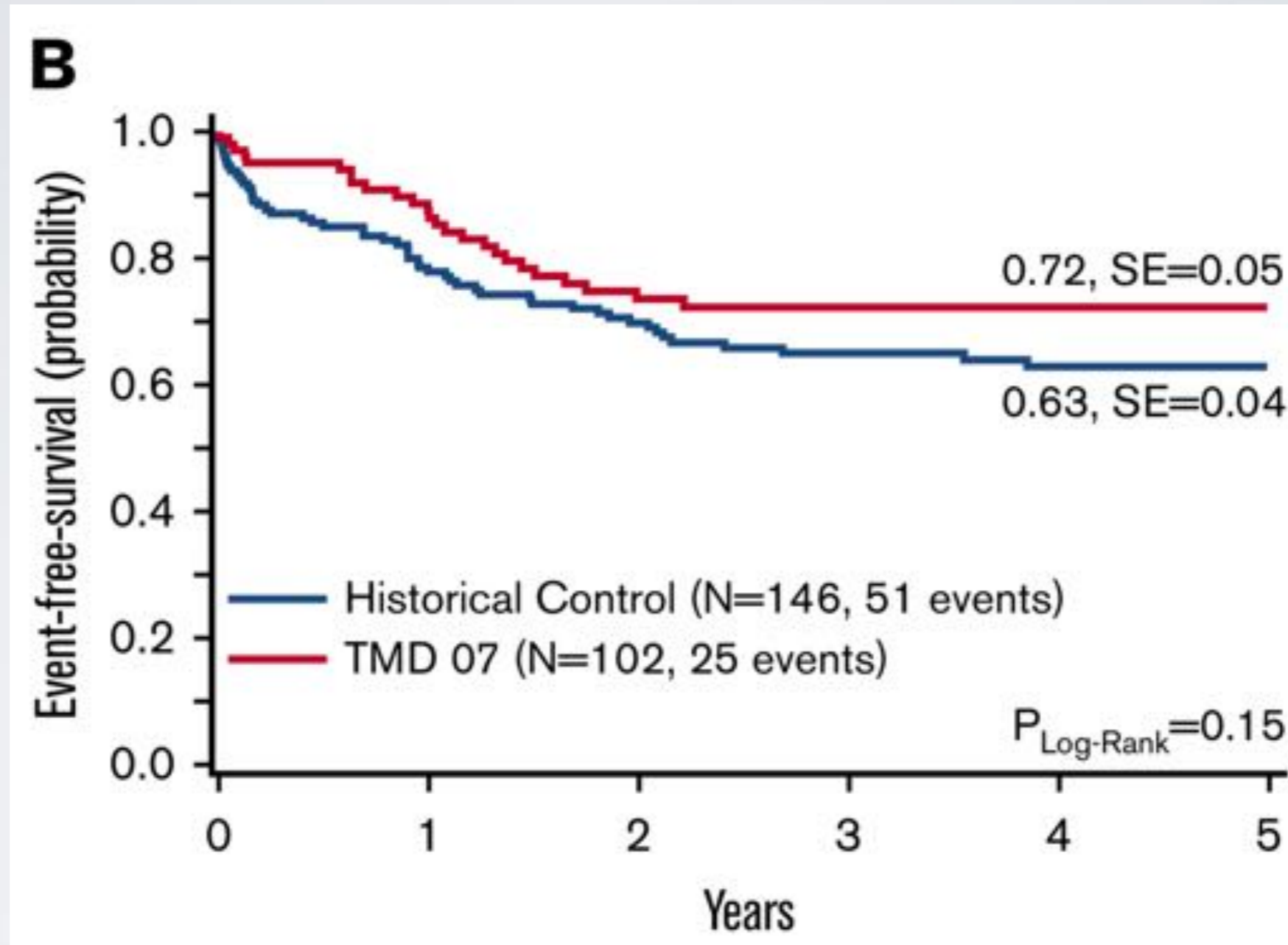
5年生存率、5年無再発期間、早期死亡の累積発生率

# TMD07 vs. 対照群



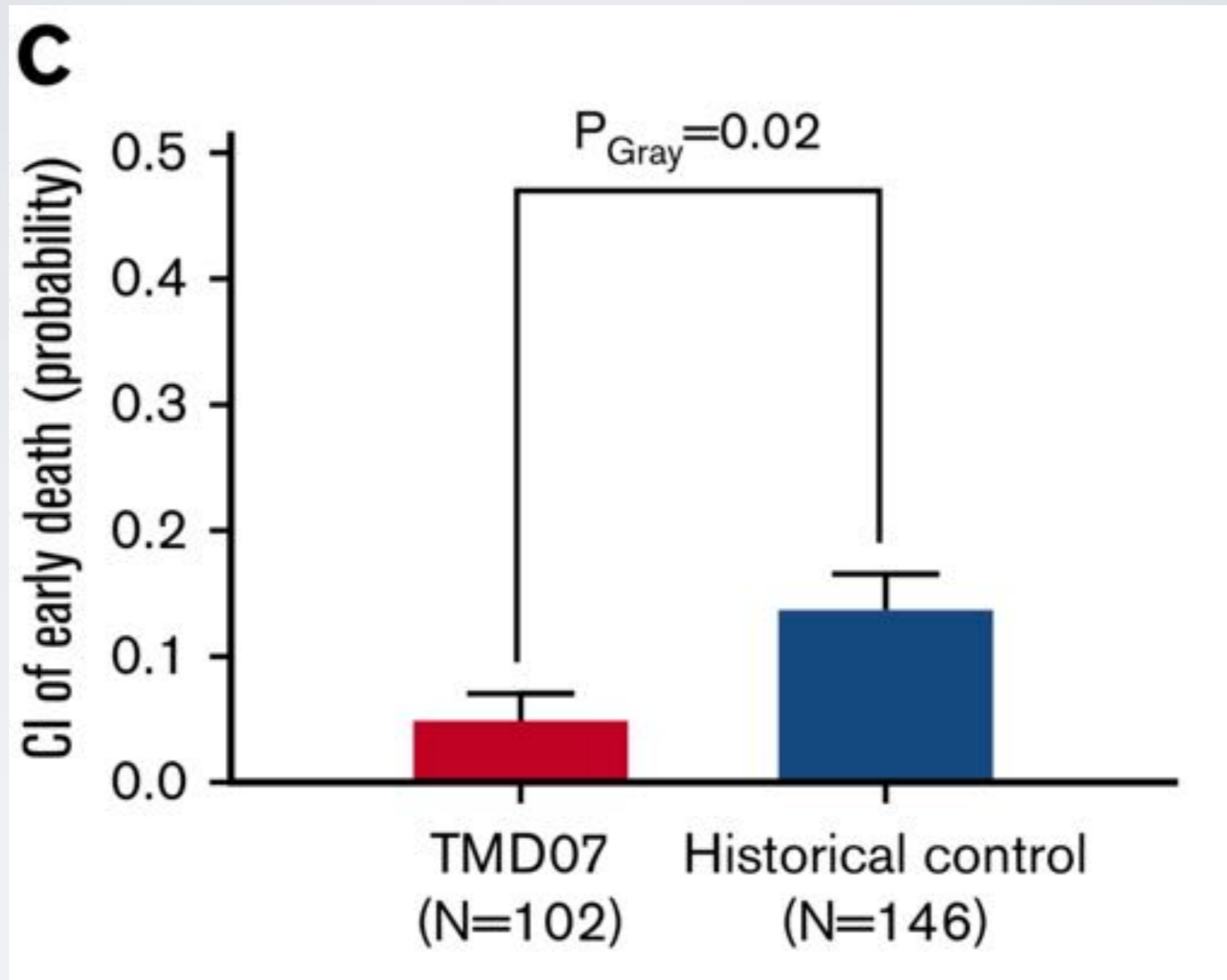
5年生存率に有意差なし

# TMD07 vs. 対照群



5年無再発生存率に有意差なし

# TMD07 vs. 対照群



早期死亡の累積発生率はTMD07の方が有意に低い

# TMD07 vs. 対照群 (有症状)

- 5年生存率の有意差なし  
(80% vs. 67%, Plog-Rank=0.10)
- 無再発生存率の有意差なし  
(59% vs. 44%, Plog-Rank=0.097)
- 早期死亡の累積発生率はTMDの方が有意に低かった。  
(11±6% vs. 33±7%, Plog-Rank=0.15)

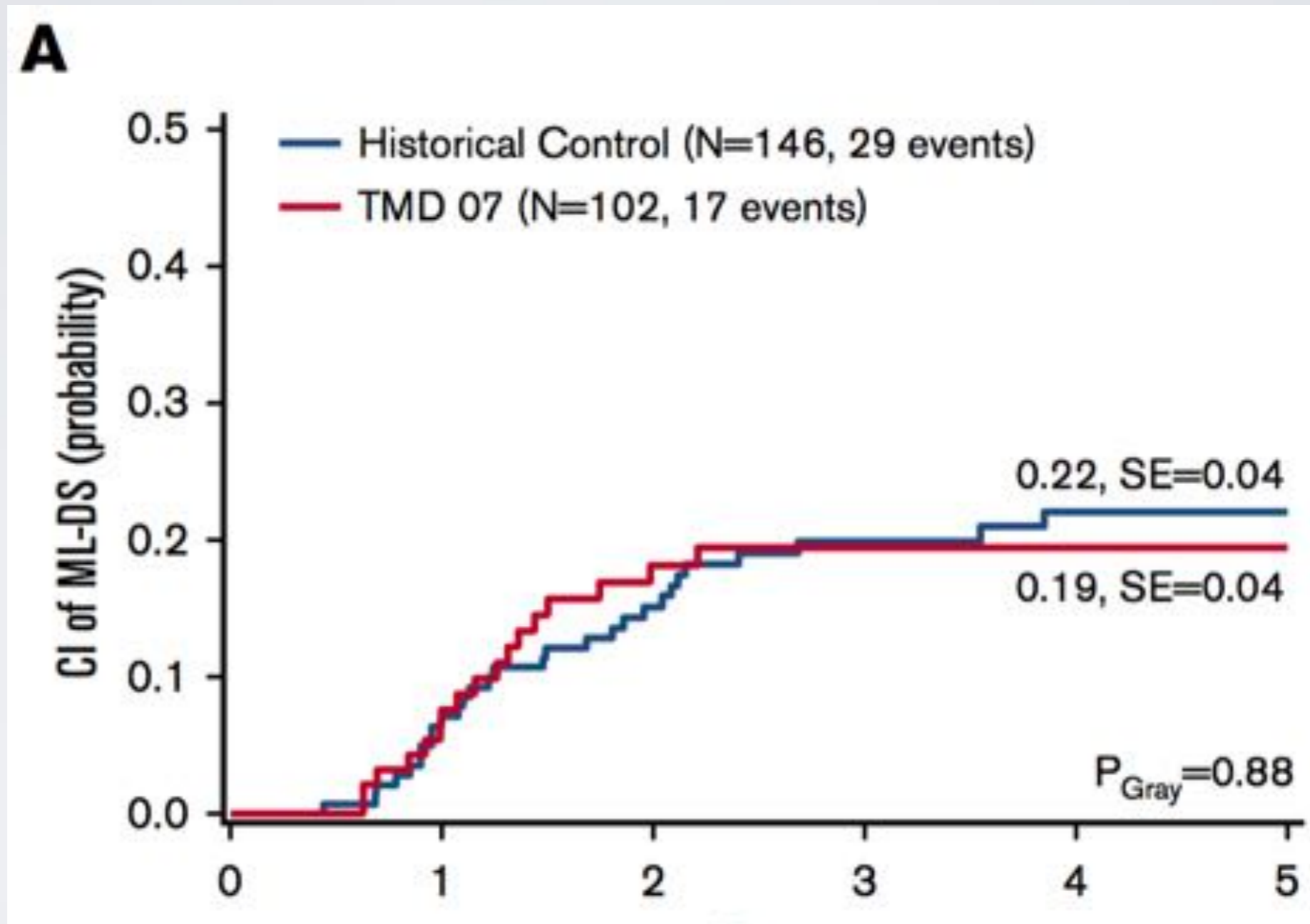
# TMD07 vs. 対照群（無症状）

- 5年生存率の有意差なし  
(98% vs. 93%, Plog-Rank=0.16)
- 無再発生存率の有意差なし  
(81% vs. 71%, Plog-Rank=0.27)
- TMD07では早期死亡はなかった



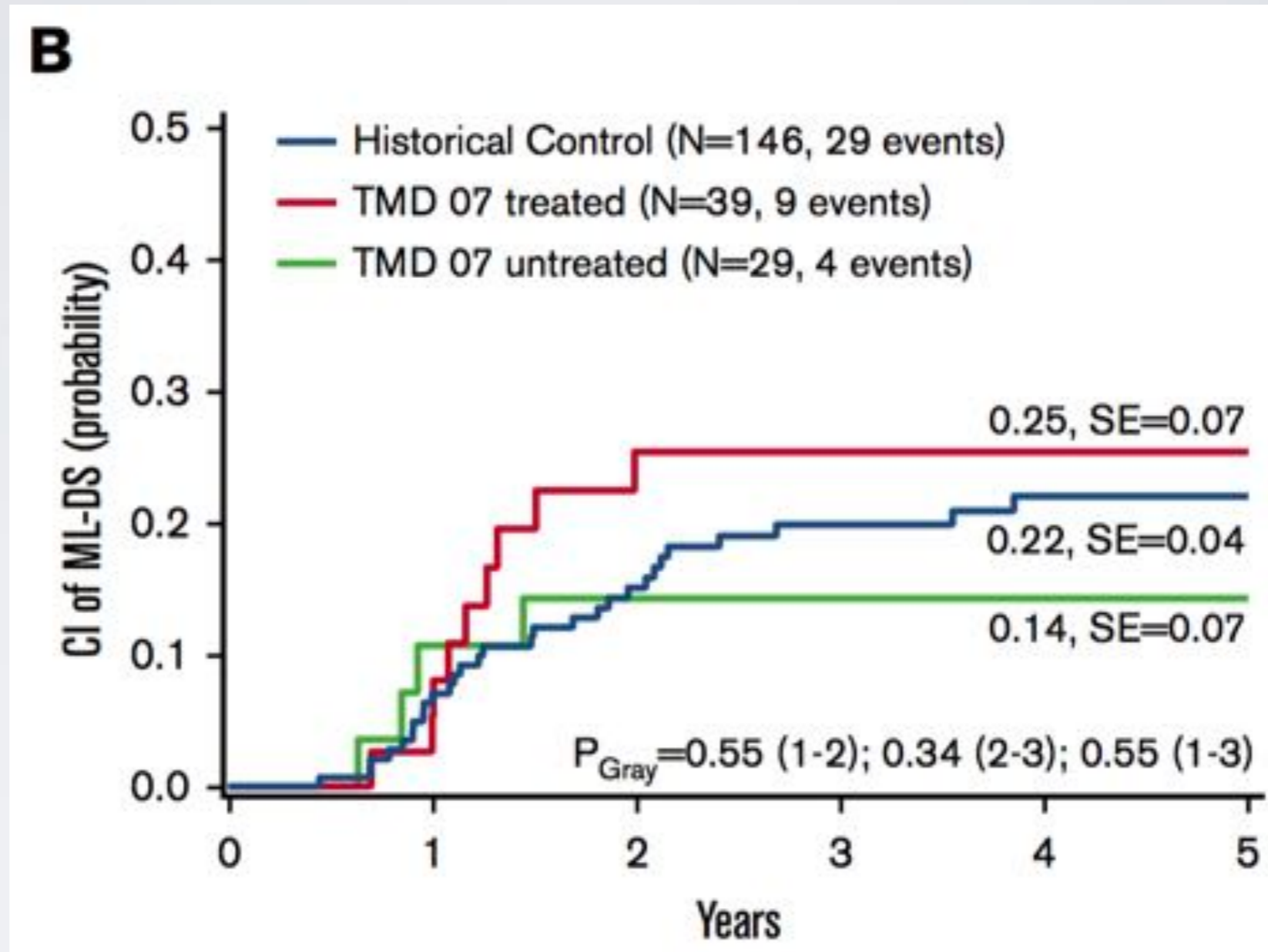
# DS-AML発症率

# TMD07 vs. 対照群



DS-AML 5年累積発生率の有意差なし

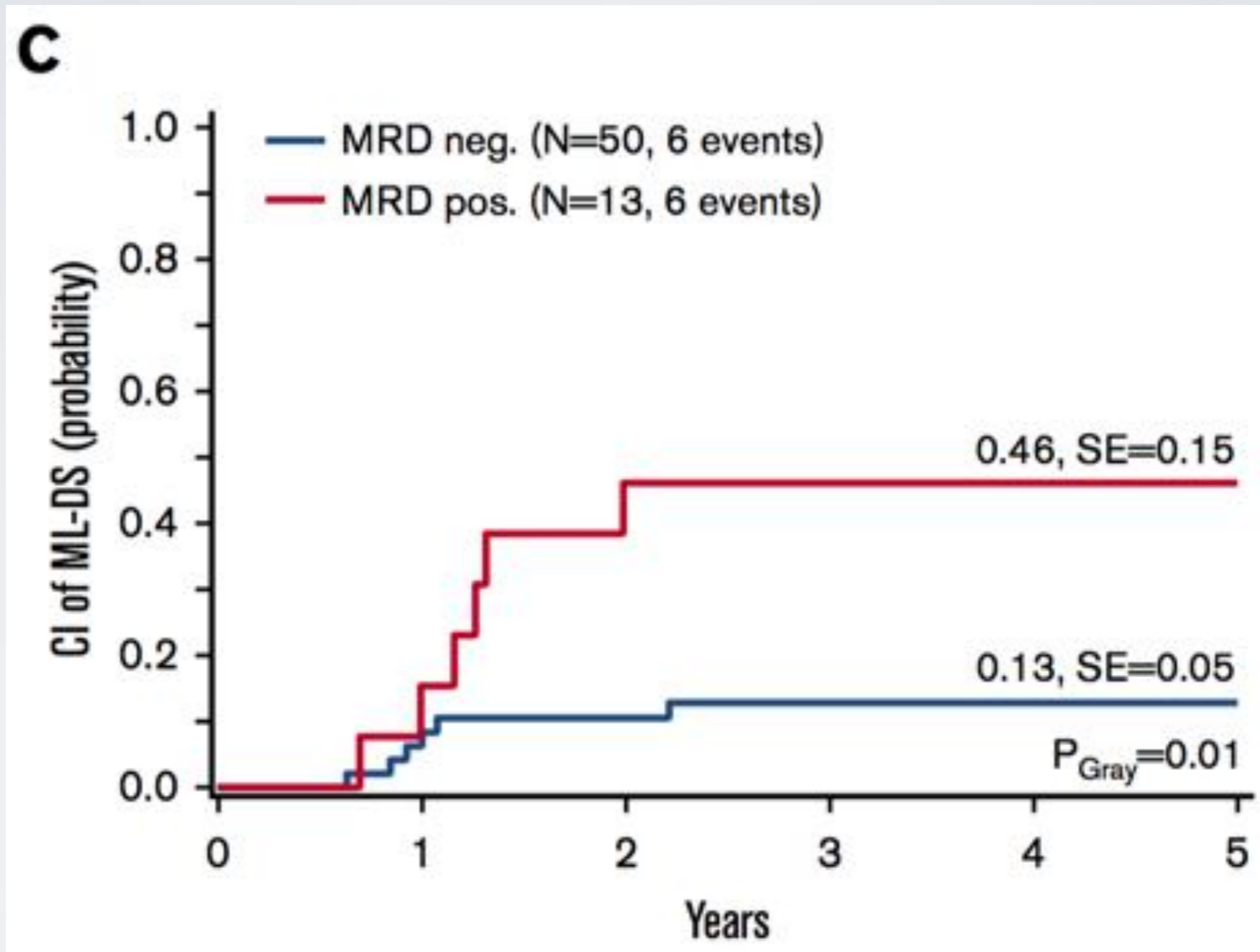
# TMD07治療群 vs. MRD陰性未治療群 vs. 対照群



TMD07治療群はMRD陰性未治療群や対照群に比べDS-AML発症率は下がっていない。

診断後12週における

# MRD陽性群 vs. MRD陰性群



陽性群のDS-AML累積発生率は有意に高い

# Conclusion

- 低容量シタラビンは早期死亡を減少させる
- しかし、AMLの発症は予防できない

# Discussion

TMD07群ではICU管理症例が多く、supportive careの質が高くなったことが早期死亡の減少につながったのか

肝硬変のようなsupportive careだけでは改善しない合併症はTMD07群で認めていないため早期死亡減少に繋がったのはやはりシタラビンによる治療介入か

# Discussion

シタラビンだけではGATA1変異が起こった細胞を完全に排除できない

Wee1 kinase、histone deacetylase inhibitorsが治療薬の有力な候補

# 問題点

①対照群も実は治療が行われていた

WBC>5万/ $\mu$ L, Plt<10万/ $\mu$ L, 胆汁鬱滞, 肝機能異常を有する症例に対してAra-C 0.5-1.5mg/kg 3-12days投与



# 問題点

②TMD07治療群 vs. MRD陰性未治療群の比較を行ったが

MRD陽性と陰性との間でDS-AMLの発症率が違うためバイアスがある、治療群と未治療群でのDS-AML発症率の比較をTMD07治療群 vs. MRD陰性未治療群で代用できない