

Ⅲ 小児慢性疾患の診断・治療・管理に関する研究

「小児白血病の治療に関する研究」

初年度の総括

昭和 58 年度研究報告総括

分担研究者 植 田 穰 (日本医大小児科教室)

研究協力者リスト

西村 昂三	(聖路加国際病院小児科)	藤本 孟男	(愛知医大小児科教室)
赤羽 太郎	(信州大小児科教室)	赤塚 順一	(慈恵医大小児科教室)
桜井 実	(三重大小児科教室)	青木 国雄	(名古屋大予防医学教室)
池田 輝生	(大阪大小児科教室)	伊勢 泰	(国立がんセンター小児科)
月本 一郎	(東邦大小児科教室)	中沢 真平	(慶応大小児科教室)
別所 文雄	(東京大小児科教室)		

○はじめに

わが国の死因統計によれば、悪性腫瘍は 5～14 歳児の事故死に次ぐ第 2 位であり、小児の悪性腫瘍登録によれば、白血病は毎年平均 40%以上を占めている。白血病は小児の致死性疾患として甚だ重要な疾患であるにもかかわらず、「厚生省心身障害研究」の対象となったことは過去にはなかったが、昭和 58 年から「小児慢性疾患の診断・治療・管理に関する研究」の 1 つとして「小児白血病の治療」が研究助成の対象となったことは、この分野の研究者に大きな援助となった。

白血病の治療成績は世界のトップ・レベルでは、ある特殊の病型 (Common Acute Lymphatic Leukemia) では 40%が治癒とみなされる報告があり、ごく最近では 70%余の治癒を予測される成績が若干報告されている。わが国の小児科領域の全国的レベルの成績では遥かにこれより劣っており、特に急性非リンパ性白血病では、世界的にみても寛解率がたかだか 70～80%で、3 年以上の長期生存例はなお僅少であるという現状である。急速な白血病治療法の進歩と、全国的なレベル・アップが重要な課題である。

○小児白血病治療の問題点と本研究班の目的

現在の白血病治療の治療は、抗腫瘍の多剤併用による導入、髄外白血病 (特に中枢神経白血病) の予防治療、維持療法および合併症の支持治療のみならず包括医療として心理面

の対策が必要である。また白血病の予後は単に治療法の優劣によるのみではなく、白血病型（白血病細胞の要因）、宿主の要因、病期（進展度）などによっても影響されることが大きい。

従って白血病の治療成績の評価は、病型、risk 因子を斟酌して、夫々の治療法の優劣を検討することが必要であり、これを短期間に行なうには、randomized controled group study によらねば甚だ困難である。

本研究班の目的は comparable data をそろえるための条件規定について先ず検討し、このたび定めた criteria により、従前の治療法を評価し、その改善の方向をたどり、現時点において最善と思われる標準的治療方式を定めるにある。

○今年度の主要研究題目

- (1) comparable data を得るための、用語、白血病型分類、治療開始時病録書式、治療中にみられる随伴所見（重症度別）の規定
- (2) 研究協力者による白血病治癒率の調査
- (3) 白血病分類とその臨床的意義の検討
- (4) 中・晩期再発の要因の検討（予報）
- (5) 過去の治療成績の評価
- (6) 感染予防治療
- (7) 骨髄移植による治療の現況調査
- (8) 心理についてのアプローチ
- (9) 長期生存例の晩期障害

○研究成績

- (1) 本研究班の規定事項

この研究班では、先ず小児の白血病の診断と治療成績の評価についての用語についての定義を“申し合わせ”として定めた。（表1）

同一基準によって白血病型別に診断された症例を、治療研究のために登録し、病型別に既知の risk factors を加味して、数種の治療を行ない、寛解導入率、脱落率（特に死因別や治療遂行不能率）、追跡不能率、治療中の再発率（部位別）、全過程の終了率、その後の再発率、治療中の随伴所見の発生率などを、同じ条件で統計処理した成績によって、性別や年齢の分散も影響があるが、治療成績の優劣の正確な評価がはじめて可能になる。

この目的を達成し、且つ予後因子を解析するために、本研究班では、図1に示した登録表によってグループ・スタディを今後行なうことにした。

わが国の小児科領域の白血病治療成績がこの基準に準拠して報告されるなら、小児の治療成績の比較が可能となろう。

なお治療中には種々の随伴所見がみられるので、これに関するものを夫々3段階に分けて、検討することにした。(表2)

(2) 研究協力者による小児白血病の治療率

小児の白血病の特定の病型では、治療法の進歩によって50%余の“治癒”が期待し得る治療成績が報告されているが、小児の白血病全体として実際にどの程度の“治癒”が期待し得るかの実態調査を、本班の協力者の病院とその関連病院について行なった。

5年以上の初回寛解率は1967年は3.3%、68～74年は10%前後、75年以降は多少の変動はあるが20%程度まで上昇してきているという成績であった。今後対照を広げて調査を続けるが、高度の治療を受けたと考えられる特定施設における成績より劣る可能性が大きいように思われ、なお小児の白血病の治療は全体としてみると、まだ改善の余地が大きいものと思われる。

(3) 白血病の分類とその臨床的意義の検討

〔FAB分類についての検討〕

白血病特に急性非リンパ性白血病(ANLL)の分類については、見解の差異が少なくなないので、本研究班でどう分類するかを検討したが、現在最も広く国際的にも使用されている“FAB”分類とは別に分類法を定めることは困難という結論に達したので、当面“FAB”分類に従って研究をすすめることにした。

研究協力者から集めた最近の骨髄標本について、1983年10月22日と11月26日に数人の協力者による検討会を行なったところ、ANLLの細胞型の診断が全検者で一致したものは52.2%、1人を除いて他が一致したものが23.9%で、標本の80%近くは、かなり一致するという成績であった。

“FAB”による分類はその知識の十分な把握と、習熟することが必要であるので、小児の各細胞型のvariationの程度と小児の特徴について検討を重ね、その知識の習熟と普及の徹底をはかるとともに、更に改善された分類の開発に努力することになった。

〔T・B細胞白血病の臨床的意義〕

ALLの細胞型の分類においては、治療成績の劣るT細胞、B細胞の識別が必要である。藤本らの検討成績、中沢らのPre-Bに関する報告でも予後が悪いように思われ、症例を

増してより長期間の成績を追跡することにした。

(4) 中・晩期再発の要因の検討

治療法の改善のためには、初回寛解導入不成功例や短期間（6か月～1年）の再発例とともに、中・晩期再発例についての要因の分析が必要である。

本研究班では中・晩期再発を寛解3年以降の再発として、その要因を検討することになったが、藤本らの予報的報告では、治療法と性による因子が大きいようである。研究協力者および全国的に対象を広げて要因の分析を続け、治療法の改善をはからなければならない。

(5) 過去の治療成績の評価

過去の治療成績の分析としては、東京小児急性白血病治療共同研究委員会（TCLSG）の第8次案（1976年4月以降1978年6月まで）の成績を検討したところ、完全寛解率が50%となる年月は、頭蓋照射（A）群では2年3か月、MTX 5回髄注（B）群では1年4か月という成績であり、頭蓋照射群の方がすぐれていたが、現在の水準からみると完全寛解期間が短いので、治療全般についてより強力な治療が必要と思われる。1978年7月以降1980年12月までの第9次案の成績、およびこれらについての risk factors は目下検討中である。これらの成績を土台として、本年から新しい TCLSG の第11次案によって、治療研究を行なう予定である。

(6) 感染予防治療

白血病の治療に当っては、感染と出血が死因となることが大部分であり、両者とも化学療法が強くなるにつれて合併率が増してきている。特に感染に対しては予防治療の重要性が指摘されつつあり、その適応と、抗生物質、その他の使用法が大きな課題である。

赤塚らは細菌・糸状菌・Pneumocystis carinii などの感染予防対策として、Polymxin BとFungisonとKanamycinとの併用療法、あるいはST合剤とFungisonとの併用療法による自験成績を報告している。

桜井らはウィルス感染症として、水痘・麻疹・風疹・ムンプス・サイトメガロ・インフルエンザが重要であることを指摘し、その予防治療として具体的な方法を提案した。今後の検討が必要である。

(7) 骨髄移植による治療の現況調査

骨髄移植による白血病の治療は、骨髄移植法とその後の管理の進歩と、経験の集積による習熟とによって、不治の白血病症例の治癒が可能となるような展望が開かれてきており、適応症例を選んでこの方法による治療が現在の研究の1つの流れである。

長尾らの現況の小児についての全国調査によれば、1982年までに白血病25例がすでに骨髄移植によって治療されており、13例が生存中であるが、そのうち3例はすでに再発している。化学療法に限界があるように思われるので、今後の研究が必要である。

(8) 心理についてのアプローチ

小児白血病の包括医療としては、患児と両親・家族の疾病受容過程の研究と、精神・心理面のケアの改善が重要である。白血病の長期生存者が増加しているが、死をさげられない患児もかなりある現況であるので、長期生存者の場合と、死にゆくこどものケア（小児の死の臨床）に分けて、研究を続行すべき課題である。

今回、富田らは患児と両親の精神・心理面について、西村らはターミナル・ケアについて研究の一端を報告している。

(9) 長期生存例の晩期障害

長期生存例の晩期障害には、白血病そのものによるものと、治療に基づくものとの可能性が考慮されるが、特に治療によると思われるものは、治療法を改善して発症率の低下をはからねばならない。特に頭蓋照射による中枢神経系の予防治療には知能障害・attention deficit disorder・発育・内分泌・造血障害など、また Anthracycline による心障害、Cyclophosphamide の性腺障害などの報告があるので、長期的展望にたつて追跡しなければならない課題である。伊勢らと別所らとの報告がある。

○今後の問題点

本年度は白血病治療成績の比較が可能になるような comparable data を得よう“申し合わせ”を行なった。本年度からこの規定に従って新しい治療を randomized controled group study で行なうが、過去の成績についても研究協力者のみではなく、可能な限り全国的な規模で、この規定に従った治療成績を集める予定である。

現在の白血病の治療法の比較は、よほど劣ったものでなければ、治療開始少なくとも3年間を経過しないと、その優劣の判定は困難である。

初年度に治療上重要と考えられる課題を可及的広範に取りあげ、研究の緒についたが、治療規準を定めるためには今後夫々の研究を続行して data を集積することが必要である。

小児白血病の診断、治療成績の評価についての申し合わせ

診断について

I 急性白血病の定義

造血臓器の悪性腫瘍性疾患であり、骨髄に異型性を有する病的造血細胞（病的芽球）が有核細胞の $>30\%$ 認められるものを、定型的白血病とする。

骨髄で優位を占める病的芽球の形態学的特徴によって、白血病を分類する。（白血病細胞分類は分類の項参照のこと）

骨髄の芽球が $\leq 30\%$ のもので、白血病と診断した場合（例えば、oligoblastic leukemia、low percentage leukemia、smouldering leukemia、hypoplastic leukemiaなど）は、当面非定型白血病（atypical leukemia）とする。それぞれの用語を使用した理由を記載する。

これらの症例では1週間内に2回以上骨髄検査を行って診断を決定する。

本研究班における治療成績の評価は、先ず定型的白血病の症例についてまとめ、非定型白血病は別に臨床的評価を検討する。

II 寛解（remission）の定義

(1) 完全寛解（complete remission）の定義

良質な骨髄塗抹標本で、リンパ性白血病（ALL）では骨髄有核細胞のうち芽球が $\leq 5\%$ 、芽球とリンパ球の合計が $\leq 40\%$ であり、末梢血に白血病に由来する異常を認めず、且つ髄外白血病の証拠を認めないもの。

芽球とリンパ球とを合わせた細胞が $> 40\%$ の場合には、2週間以内に再度骨髄検査を行う。

再度の骨髄検査によっても完全寛解に属さない症例は、別にその臨床的意義の評価を検討する。

骨髄性白血病では芽球が $\leq 5\%$ のもの。

(2) 部分寛解 (partial remission)

骨髓有核細胞のうち芽球が $>5\% \sim \leq 30\%$ の場合は部分寛解とする。芽球以外にリンパ球の $\%$ を併記する。

III 再発 (relapse) の定義

完全寛解の状態にあったものが、末梢血に芽球の出現を認めるか、骨髓に $>5\%$ の芽球を認める場合、あるいは臨床的に白血病細胞の浸潤を臓器に認める場合とする。

IV 中枢神経白血病の診断

髄液の細胞が $\geq 30/3$ に増加し、且つ細胞収集装置によって2個以上の病的芽球を認めた場合とする。

その他の場合の症例は、診断した根拠を記載しその臨床的意義は別に評価する。

V 睾丸の白血病の定義

白血病の経過中に原因と思われるものが認められないのに睾丸が腫脹してきた場合であり、診断の確定には生検を行う。

特別の睾丸腫脹がなく、生検によってのみ白血病細胞浸潤を認めた場合には、生検のみの診断として記載する。

VI 感 染

原因と病巣部位を記載する。

芽球の増加を認めない 38℃ 以上、3日間以上の発熱があり、その原因が不明な場合には病巣部位不明の発熱として有熱期間を記載する。

VII 出 血

出血部位と輸血・血小板輸注量とを記載する。

貧血の程度、血小板数、凝固系検査所見の経過を併記する。

表 1—b 小児急性白血病の細胞形態学的分類

A. 急性リンパ性白血病 (ALL)

1. 病的芽球が、Giemsa 染色で顆類が殆んど認められず、peroxidase 反応または Sudan black B が陰性であるものをリンパ性白血病と総称する。
2. PAS 染色を併用し、胞体内に粗大顆粒を有する細胞の出現率を記載する。
3. 免疫学的細胞マーカーによって、次の subtype に分類する。

なお、以下の検査によって病的芽球が >25%陽性の場合にそれぞれの subtype と判定する。(陽性率を併記する)。

(a) T-cell ALL

(i) ヒト T-抗原に対するヘテロ血清あるいはモノクローナル抗体 (OKT₃ および OKT₆、あるいは Leu 1、あるいは Nu-T₁) のどちらかに陽性のもの。

(ii) 付記: 羊赤血球のロゼット形成のみでは不十分であるが、これのみで判定した場合にはその旨を記載する。

(b) B-cell ALL

膜免疫グロブリン陽性のもの。

付記: FAB 分類 L₃ の形態を示すもの、Burkitt lymphoma leukemia はその旨を記載する。

(c) Common ALL

(a)(b)以外で Common ALL 抗原に対する抗体 (monoclonal 抗体で一般に入手可能なもの) の 1 つ以上に陽性のもの。

付記: cytoplasmic 免疫グロブリン陽性のものは Pre B-cell ALL としてその旨を記載する。

(d) Null cell ALL

上記のいずれのマーカーをも有しないものは Null cell ALL として分類する。

4. 骨髄穿刺によって上記検査に必要な十分量の細胞が得られなかった場合には、形態学的特徴によってのみ分類し、その旨を併記する。

B. 急性非リンパ性白血病 (ANLL)

FAB 分類の基準に従って、M1、M2、M3、M4、M5a、M5b、M6、MDS とする。

以上の分類は Peroxidase (または Sudan black B) 反応、非特異的 Esterase (α -Naphthyl-acetate あるいは、 α -Naphthylbutyrate) と NaF 抑制テストを参考として行う。

表 1 - c

治療法について

I 寛解導入療法 (remission induction chemotherapy)

白血病細胞の撲滅を目ざして、寛解を得るために行う抗白血病剤による治療法。

初回時に行うものを初回寛解導入療法とする。再発時の寛解導入療法は、第 2 回 (second)、第 3 回 (third)、……寛解導入療法とする。

Reinduction という語は使用しない。

II 維持療法 (maintenance chemotherapy)

完全寛解状態を維持するために行う抗白血病剤による維持的な長期間の治療法。

III 強化療法

文献的には consolidation、intensification、reinforcement、reinduction などの語が使用されており、完全寛解後 subclinical に残存していると思われる白血病細胞の絶滅を目ざして寛解導入療法後に行う治療で、維持療法とは異なった治療法とする。

治療効果の算定法

- (1) 登録された症例数、評価分析に不適当な症例数とその理由を記載する。
- (2) 完全寛解率
寛解導入療法を試みた症例のうち完全寛解に達した症例の%を算定する。
- (3) 寛解期間
最初に完全寛解が認められた時期から完全寛解が持続した期間を算定する。
- (4) 生存期間
白血病と最初に診断した時から死亡した時までの期間を算定する。

表 1 - d

A 寛解導入療法

薬 剤

量及び投与法

期 間

B 髄膜白血病の予防療法

C 強 化 療 法

D 維 持 療 法

E 感染の予防療法

図1 小児白血病の治療に関する研究グループ・治療開始レポート

研究グループ _____ 研究施設 _____

患者氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 性別 _____ 男 _____ 女 _____

登録年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____

番号 _____ 病歴番号 _____ 入院 _____ 外来 _____

主治研究者 _____

診断時の年齢 _____ 歳 身長 _____ cm 体表面積 _____ m²

診断 ALL FAB分類 M _____

ANLL 定型例 _____ 理由 _____

非定型例 _____

Dates: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

生年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

症状発現日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

診断確定日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

治療研究決定日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

治療研究開始日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

化学療法 Regimenの番号 _____

(プロトコルNo.) _____

血液像

RBC _____ X10¹²

Hemoglobin _____ gm

Hematocrit _____ %

Platelets _____ X10⁹

WBC _____ X10⁹

NRBC 100/WBC _____

Blasts (%) _____

Promyelocytes (%) _____

Myelocytes (%) _____

Metamyelocytes (%) _____

Bands+Polys (%) _____

Lymphocytes (%) _____

Monocytes (%) _____

Basophils (%) _____

Eosinophils (%) _____

骨髄像

有核細胞数 _____ X10⁹

dry tap _____

0-Not done

1-Normal

2-Increased

3-Decreased

9-unknown

Blasts (%) _____

Lymphocytes (%) _____

Promyelocytes (%) _____

Granulocytes (%) _____

Normoblasts (%) _____

芽球の特殊染色所見

POX _____

または Sudan black B _____

non-spec. Esterase _____

NAF. inhibition _____

PAS _____

others _____

免疫グロブリン値

Immunoglobulins (mg dl)

Ig G _____

Ig A _____

Ig M _____

各種芽球マーカー

CALLA _____

T-Cells _____

B-Cells _____

診断 細胞分類 の方法 _____

診断時発見

肝臓腫大 (cm below RCM) _____

脾臓腫大 (cm below LCM) _____

リンパ節腫大 Cerv. Ax. Ing. others

R L L R L L R L L cm

骨外系病変

睾丸 _____

腎 _____

その他 _____

出血 _____

感染 _____

原因 _____

病巣部位 _____

病巣部位 _____

不明 発熱 _____

0-No

1-Yes

9-unknown

specify others _____

部位 _____

治療 要・不要 _____

追跡成績

再発なし 調査時期 _____ 年 _____ 月 _____ 日

完全寛解期間 _____ 年 _____ 月 _____ 日

初回寛解 _____ 年 _____ 月 _____ 日

場所 _____ 骨髄 _____ CNS _____ 睾丸 _____ 他の部位 _____

その後の再発 _____ 年 _____ 月 _____ 日

生存期間 _____ 年 _____ 月 _____ 日

寛解導入 _____ 完全 _____ 不完全 _____ 非導入 _____ 退避不能 _____

表 2

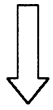
薬剤使用中にみられた随伴所見の判定基準

	軽 症	中 等 症	重 症
造血障害			
ヘモグロビン(g/dl)	9.4~8.0	7.9~6.5	<6.5
白血球($\times 10^3$ /cmm)	2.9~2.0	1.9~1.0	<1.0
顆粒球($\times 10^3$ /cmm)	1.4~1.0	0.9~0.5	<0.5
血小板($\times 10^3$ /cmm)	80~50	49~25	<25
出 血	治療を必要としない出血	治療に反応した出血	治療に反応し難かった出血
消化器障害			
ビリルビン(mg/dl)	2.6~5.0	5.1~10.0	>10.0
s-GOT/s-GPT(IU基準)	50~100	101~1000	>1000
アルカリホスファターゼ (各施設の)	2 σ < ~ \leq 5 σ	5.0 σ < ~ \leq 10 σ	>10 σ
口内症状	痛み, 充血, 潰瘍 固形物摂取可能	潰 瘍 流動食摂取可能	経口摂取不能
悪心/嘔吐	一時的嘔吐	治療を必要とする嘔吐	治療に反応し難かった嘔吐
下 痢	治療を要しない下痢	治療を必要とした下痢	治療に反応し難かった下痢
s-Amylase(各施設の)	2 σ < ~ \leq 5 σ	5.0 σ < ~ \leq 10 σ	>10 σ
血糖値	100~150	151~200	>200
Fibrinogen	101~250	51~100	<50
腎障害			
クレアチニン又は BUN(mg/dl)	1.5~2.5 26~50	2.6~5.0 51~100	>5.0 >100
蛋白尿(g/dl)	0.3~1.0	>1.0	ネフローゼ症候群
血 尿	肉眼的	凝血あり	凝血による閉塞
肺機能障害			
心機能障害	治療を必要としない	治療に反応した	治療に反応し難かった
神経障害			
意識状態(339度方式)	\leq 3	\leq 30	\geq 100
末梢神経	日中の50%以下 Paraesthesia(軽症)	日中の50%以上 Paraesthesia (耐え難い)	麻 痺
便 秘	治療を必要としない	治療に反応した (腹痛を伴う)	治療に反応し難かった (嘔吐を伴う)
疼 痛	治療を必要としない	治療に反応した	治療に反応し難かった
薬剤による発熱	38°C~39°C	39.1~40°C	> 40°C
アレルギー反応	非経口的な治療を要しない Bronchospasm	非経口的治療を必要とした Bronchospasm	アナフィラキシー 低血圧
皮膚障害	紅斑, 水疱形成	潰 瘍	剥離性皮膚炎, 壊死 (植皮が必要)
毛 髪 感 染	脱毛(部分的)	完全脱毛(可逆性)	完全脱毛(不可逆性) 非経口的治療に反応し難 かった



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

わが国の死因統計によれば,悪性腫瘍は5~14歳児の事故死に次ぐ第2位であり,小児の悪性腫瘍登録によれば,白血病は毎年平均40%以上を占めている。白血病は小児の致死性疾患として甚だ重要な疾患であるにもかかわらず,「厚生省心身障害研究」の対象となったことは過去にはなかったが,昭和58年から「小児慢性疾患の診断・治療・管理に関する研究」の1つとして「小児白血病の治療」が研究助成の対象となったことは,この分野の研究者に大きな援助となった。

白血病の治療成績は世界のトップ・レベルでは,ある特殊の病型(Common Acute Lymphatic Leukemia)では40%が治癒とみなされる報告があり,ごく最近では70%余の治癒を予測される成績が若干報告されている。わが国の小児科領域の全国的レベルの成績では遥かにこれより劣っており,特に急性非リンパ性白血病では,世界的にみても寛解率がたかだか70~80%で,3年以上の長期生存例はなお僅少であるという現状である。急速な白血病治療法の進歩と,全国的なレベル・アップが重要な課題である。