小児白血病長期生存率の検討

月本一郎，土田昌宏，（東邦大小児科）
山本正生，植田　穣（日医大小児科）
別所文雄，（東大小児科）
赤塚順一，（慈恵大小児科）
赤羽太郎，小宮山　淳，（信大小児科）
池田輝生，（阪大小児科）
中沢真平（慶大小児科）
桜井　実（三重大小児科）
西村昂三，細谷亮太（聖路加病院小児科）

緒言

近年の白血病治療法の進歩とともに，小児白血病の長期生存例は著しく増加している。とくに，小児急性リンパ性白血病（ALL）の治療はグループ・スタディーで行なわれるようになり，5年以上生存率は50～60％と，秀れた治療成績があげられている。

これらのグループ・スタディによる治療は，詳細なマニュアル（計画書）に沿ったプロトコールによって行なわれ，その治療成績は，予後要因による治療法の選択，治療効果の判定基準，脱落または中断の規定とそれらのデータの取り扱い方により異なってくる。すなわち，初回寛解導入不成功例やプロトコール通りに治療できなかった症例は脱落として取り扱われる。その結果，質の良い症例のみが対象となり，治療成績が向上することになる。

今回，小児白血病の長期生存率の検討を試みた目的は，我々の施設を受診し治療を試みた全ての白血病の，現実での長期生存率の実態を知ることにある。

対象ならびに方法

対象は1967年1月1日から1977年12月31日までの11年間に，厚生省心身障害研究「小児白血病の治療」研究班に所属する日本医大，東邦大，東大，慈恵大，信州大，大阪大，慶応大，三重大，聖路加国際病院の各小児科および関連小児科にて治療した，全ての小児白血病728例である。

本研究班では急性白血病の診断・分類について，申し合せを定めたが，本調査はかなり古い症例についてのものであるので，ここに述べる分類は各協力者の病型分類によったものであり，本研究班の規準に必ずしも従っているものばかりではないことをおことわりしておく。報告者によってはAUL（未分化型）として記載した者もあったが，これはALL

として処理した。その内訳は，ALL 483 例（66.3％），急性非リンパ性白血病（ANLL）224例（30. 8％），慢性骨髄性白血病（CML）21例（2. 9％）である。

調査項目は表1に示すごとく，各病型ごとの寛解導入不能例，1年ごとの生存例，5年以上生存例，5年以上完全寛解持続例，追跡不能例よりなり，各年度ごとの症例数をアンケート調査により集積した。

これらの症例をもとに，各病型および年度ごとの完全寛解導入率，5年以上生存率，5年以上初回寛解率を1983年9月30日の時点で算定した。なお，728例中33例の追跡不能例があったが，全例5年以内に再発していることは確認されているので，今回の算定には加えた。

結　果

1. 小児の全白血病

全白血病のうち5年以上生存を示すもの125例中，ALL 110例（88.0％），ANLL11例（8.8％）CML 4例（3.2％）であった。このうち5年以上初回寛解持続例89例の内訳は，ALL 80例（89.9％），ANLL 9例（10.1％）であり，大部分が ALL であった。5年以上生存率は1967年～1971年では，8.3～13.2％の間を前後していた。1972年には20.2％と上昇したが，1973年には，16.4％，1974年には10.5％と再び低下した。1975年以後は20％以上に上昇し，1977年では27.5％のものが5年以上生存している。

治癒と考えても良い5年以上寛解率は，1967年には，わずか3.3％であったが，1968～1974年までは10％前後であった。1975年より21.1％と急増し，1976年には16.7％へ下がるも，1977年には20％と上昇してきている。

2. ALL

小児 ALL の完全寛解導入率は1967年には78.9％であったが，1968～1971年までは，82.7～94.3％を前後し，1972年から1976年までは約90％となり，1977年には93.9％となってきた。

5年以上生存率は1967年には10.5％であったが，1968～1974年までは8.6～17.1％の間を前後している。1975年には26.4％と上昇し，1976年には21.1％と一旦下るも1977年には25.8％となっている。

1977年の時点では小児 ALL の1/3は5年以上生存し，1/4が治癒したと推定される。

3. ANLL

小児 ANLL の完全寛解導入率は ALL に比較すると低く，1967～1970年の間では37.5～64.7％の間を前後している。1971年から1976年の間は66.7～77.8％，1977年

では 76.2 %であり，全体の 3 / 4 しか完全寛解に導入出来ていない。

5 年以上生存率は，1967 年の 20.0 %を除くと 1968 年から 1977 年まで 0.0 ～ 9.5 %と前後し，この 10 年間余り変化がない。

5 年以上寛解率は 1967 年を除くと，前記の生存率と全く同じであった。すなわち 5 年以上生存例では，再発をしたものは見られていないことになる。

4. CML

CML 21 例では白血球数が 1 ～ 2 万/mm^3 の間に維持され，日常生活に支障のないものを完全寛解とすると，完全寛解導入率は 0 ～ 100 %，全体では 66.7 %であった。

5 年以上生存率は，0 ～ 66.7 %，全体では 19.0 %であったが，5 年以上寛解例は見られていない。

考　按

長期生存例とは，通常 5 年以上の生存例を指すことが多い。急性白血病では，初回寛解を 5 年維持すればほぼ治癒 presumed cure，9 年を経過すれば治癒 cure とする見解がある。[1-3] 一般的には治療開始時より 5 年過ぎても完全寛解中にあれば，治癒の期待がかなり持てるように思われるが，その後の再発が 20 %近くおこるとの報告がある。

本邦における急性白血病長期生存例の全国実態調査成績によれば，年々その数が増加し昭和 55 年調査時での長期生存例は 515 例であり，14 歳以下の小児例は 403 例であった。小児例の病型の内訳は，リンパ性および分類不能型が 302 例（74.9 %），非リンパ性 92 例（22.8 %）であった。このうち，171 例（42.4 %）が再燃し，再燃を来したものの約半数は死亡している。[4]

しかしながら，これらの調査では長期生存例の実数のみしか把握できず，全白血病のうちどの位のものが長期生存しているかが不明である。

小児白血病の長期生存率については，いくつかの報告が見られる。京都地区での今宿ら[5] の調査では，昭和 57 年 2 月の時点で 152 名中 22 名（14.5 %）が 5 年以上初回寛解を持続している。このうち，ALL は 121 例中 17 例（14.0 %），AML は 27 例中 5 例(18.5 %)，CML は 5 例中 0 例であった。東京地区での月本ら[6] の調査では 1968 年から 1977 年までの 9 年間に治療した ALL 316 例のうち，1982 年の時点で 5 年以上生存したものは 99 例（31.3 %）であり，5 年以上初回寛解持続例は 45 例（14.2 %）であった。藤本ら[7] の九州地区での成績では，1972 ～ 1978 年に治療した ALL 216 例のうち 205 例（95 %）が完全寛解に導入され，約 50 %が 5 年以上生存している。

しかしながら，これらの成績はすべて，治療計画通りに治療が行なわれたものしか対象にしておらず，全白血病に対する正確な長期生存率は不明である。

本研究は，高度に教育された経験豊富な白血病治療医チームが，洗練された臨床研究実験室をもった医療施設で，1967～1977年までに治療を行なった，小児全白血病に対する長期生存率を算定することを目的とした。

全白血病728例の分析では125例（17.2％）が5年以上生存し，89例（12.2％）が5年以上初回寛解を維持していた。このうち約90％はALLであった。

小児ALLの長期生存率は1967年には10.5％であったが，1968年頃からのvincristineの使用や強化療法の導入による治療により15％位に上昇してきた。1972年項よりmethotrexate, hydrocortisone髄注による中枢神経白血病の予防療法が行なわれるようになり，25％前後に延び，5年以上初回寛解率も15％前後になってきた。1975年項より頭蓋放射線照射による中枢神経白血病予防療法が行なわれるようになり，1977年の時点では約1/3の症例が5年以上生存し，約1/4の症例が治癒する可能性が出てきている。また頭蓋放射線照射による中枢神経予防療法が行なわれ初めた頃は，完全寛解導入後のリンパ球減少・好中球減少によるための重症感染による死亡例が増えていたが，[8]支持療法の工夫により，最近ではほとんど見られていない。

小児ANLLの長期生存率はここ10年間5～10％と不変である。完全寛解導入率も50％前後から75％前後にしかのびておらず，強力な支持療法による寛解導入療法や強化療法が長期生存例が増える可能性がある。今回の統計には含まれていないが1980年頃より広く成分輸血などの支持療法が行なわれるようになり，今後の長期生存率の向上が期待される。一方，5年以上長期生存を続けたものは全例初回完全寛解を維持している。

成人のANLLに対して小児のANLLは治療成績が悪く，症例数も少ないために全国的な治療プロトコールを作成して，病初期の強力な化学療法，強化療法の工夫などが試みられるべきであろう。

慢性骨髄性白血病は21例あり約1/3の症例が完全寛解に導入されている。5年以上生存例は約20％に見られるが，完治に至ったものはいない。

結　語

小児白血病の長期生存率を算定するために，厚生省心身障害研究「小児白血病の治療」研究班に参加する施設で，1967年から1977年までの11年間に治療した全ての白血病728例を対象とした。その病型分類はALL 483例（66.3％），ANLL 224例（30.8％），

CML 21 例（2.9 %）であった。

1） 5 年以上生存例，125 例の内訳は ALL 110 例（88.0 %），ANLL 11 例（8.8 %），CML 4 例（3.2 %）であった。5 年以上初回寛解持続例は 89 例あり，その内訳は ALL 80 例（89.9 %），ANLL 9 例（10.1 %）であった。

2） ALL の 5 年以上生存率は 1967 年の 10.5 %から次第に漸増し，1977年では 34.8 %であった。5 年以上初回寛解持続例は 1967 年の 5.3 %から漸増し，1977 年では25.8 %であった。すなわち，全 ALL のうち 1 / 3 の症例が 5 年以上生存し，1 / 4 が治癒すると思われる。

3） ANLL の 5 年以上生存率は過去 10 年間 10 %前後と変化がない。しかしながら，5 年以上生存したものは，全例初回寛解を持続している。

4） CML の 5 年以上生存率は全体で約 20 %であったが，5 年以上初回寛解を持続しているものは見られなかった。

文　献

1） Mandelli, F., et al. : Long term survival in childhood acute lymphocytic leukemia in Italy. Cancer, 48 : 2364 — 2367, 1981.

2） Ravindranath, Y., et al. : Long - term survivors of acute lymphocytic leu Kemia - Risk of relapse after cessation of therapy. Med. & Pediat. Oncology, 9 : 209 — 218, 1981.

3） 今宿晋作：小児医学，小児がんの遠隔予後，小児医学，16：228－246，1983.

4） 川島康平，他：急性白血病の長期生存例の経過・予後に関する検討。一第 7 次全国調査成績に基づいて一，日血誌，45 ：579 - 585，1982..

5） 今宿晋作，他：5 年以上初回寛解を維持している小児急性白血病の 22 例，日児誌，86 ;1959 — 1964，1982.

6） 月本一郎，土田昌宏：急性白血病の長期生存，小児内科，14 ; 2321 - 2327 . 1982.

7） Fujimoto, T : Treatment of childhood acute leukemia, Acta Haematol. Jap, 43; 1041 - 1051, 1980

8） 月本一郎：中枢神経白血病の予防と治療，小児内科，11; 1341－1348. 1979.

表 1　小児白血病の生存例

年　　度	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	計
全症例数	30	48	53	60	80	63	73	76	76	78	91	728
5年以上生存例	4	4	7	7	9	13	12	8	19	17	25	125
5年以上寛解例	1	4	6	5	6	7	7	6	16	13	18	89
ALL	19	30	35	35	52	42	46	48	53	57	66	483
寛解導入不能	(4)	(4)	(4)	(2)	(9)	(3)	(4)	(5)	(4)	(6)	(4)	(49)
0～1年	7	13	13	14	20	15	18	16	8	13	11	148
～2年	5	8	6	4	8	8	5	6	10	9	14	83
～3年	3	4	6	7	10	2	8	7	10	5	8	70
～4年	1			2	3	2	3	6	2	6	4	29
～5年			3		1	3		2	4	8	3	24
5年以上	2《1》	4《4》	7《6》	5《3》	8《5》	11《6》	11《6》	8《6》	17《14》	14《12》	23《17》	110《80》
追跡不能	1	1		3	2	1	1	3	2	2	3	19
ANLL	10	17	16	23	28	18	25	27	21	18	21	224
寛解導入不能	(5)	(6)	(10)	(11)	(7)	(5)	(6)	(8)	(7)	(4)	(5)	(74)
0～1年	7	13	13	13	14	12	13	18	17	10	9	139
～2年		2		3	6	2	4	6	1	4	5	33
～3年	1	1		1	1		2	1	1	2	3	13
～4年				1	3	2	1					7
～5年			1				2	2		1		6
5年以上	2			2《2》	1《1》	1《1》	1《1》		2《2》	1《1》	1《1》	11《9》
追跡不能		1	2	2	3	1	2				1	12
CML	1	1	2	2		3	2	1	2	3	4	21
寛解導入不能			(1)	(1)		(1)	(1)		(2)		(1)	(7)
0～1年			2	1		1	2		2		2	10
～2年		1		1							1	3
～3年						1		1				2
～4年												
～5年												
5年以上						1				2	1	4
追跡不能	1									1		2

《　》完全寛解持続例

表 2　小児白血病の長期生存率

年　度	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	計
全症例数	30	48	53	60	80	63	73	76	76	78	91	728
5年以上生存例	4	4	7	7	9	13	12	8	19	17	25	125
生存率	(13.3)	(8.3)	(13.2)	(11.7)	(11.3)	(20.6)	(16.4)	(10.5)	(25.0)	(21.8)	(27.5)	(17.2)
5年以上寛解例	1	4	6	5	6	7	7	6	16	13	18	89
寛解率	(3.3)	(8.3)	(11.3)	(8.3)	(7.5)	(11.1)	(9.6)	(7.9)	(21.1)	(16.7)	(20.0)	(12.2)
ALL												
全症例数	19	30	35	35	52	42	46	48	53	57	66	483
完全寛解導入率	(78.9)	(86.7)	(88.6)	(94.3)	(82.7)	(92.9)	(91.3)	(89.6)	(92.5)	(89.5)	(93.9)	(89.9)
5年以上生存例	2	4	7	5	8	11	11	8	17	14	23	110
生存率	(10.5)	(13.3)	(20.0)	(14.3)	(15.4)	(26.2)	(23.9)	(16.7)	(32.1)	(24.6)	(34.8)	(23.0)
5年以上寛解例	1	4	6	3	5	6	6	6	14	12	17	80.
寛解率	(5.3)	(13.3)	(17.1)	(8.6)	(9.6)	(14.3)	(13.0)	(12.5)	(26.4)	(21.1)	(25.8)	(16.6)
ANLL												
全症例数	10	17	16	23	28	18	25	27	21	18	21	224
完全寛解導入率	(50.0)	(64.7)	(37.5)	(52.2)	(75.0)	(72.2)	(76.0)	(70.4)	(66.7)	(77.8)	(76.2)	(67.0)
5年以上生存例	2	0	0	2	1	1	1	0	2	1	1	11
生存率	(20.0)	(0.0)	(0.0)	(8.7)	(3.6)	(5.6)	(4.0)		(9.5)	(5.6)	(4.8)	(4.9)
5年以上寛解例	0	0	0	2	1	1	1	0	2	1	1	9
寛解率	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(87)	(3.6)	(5.6)	(4.0)		(9.5)	(5.6)	(4.8)	(4.0)
CML												
全症例数	1	1	2	2	0	3	2	1	2	3	4	21
完全寛解導入率	(100.0)	(100.0)	(50.0)	(50.0)		(66.7)	(50.0)	(100.0)	(0.0)	(100.0)	(75.0)	(66.6)
5年以上生存例	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	4
生存率						(33.3)				(66.7)	(25.0)	(19.0)
5年以上寛解例	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛解率												

(　) %

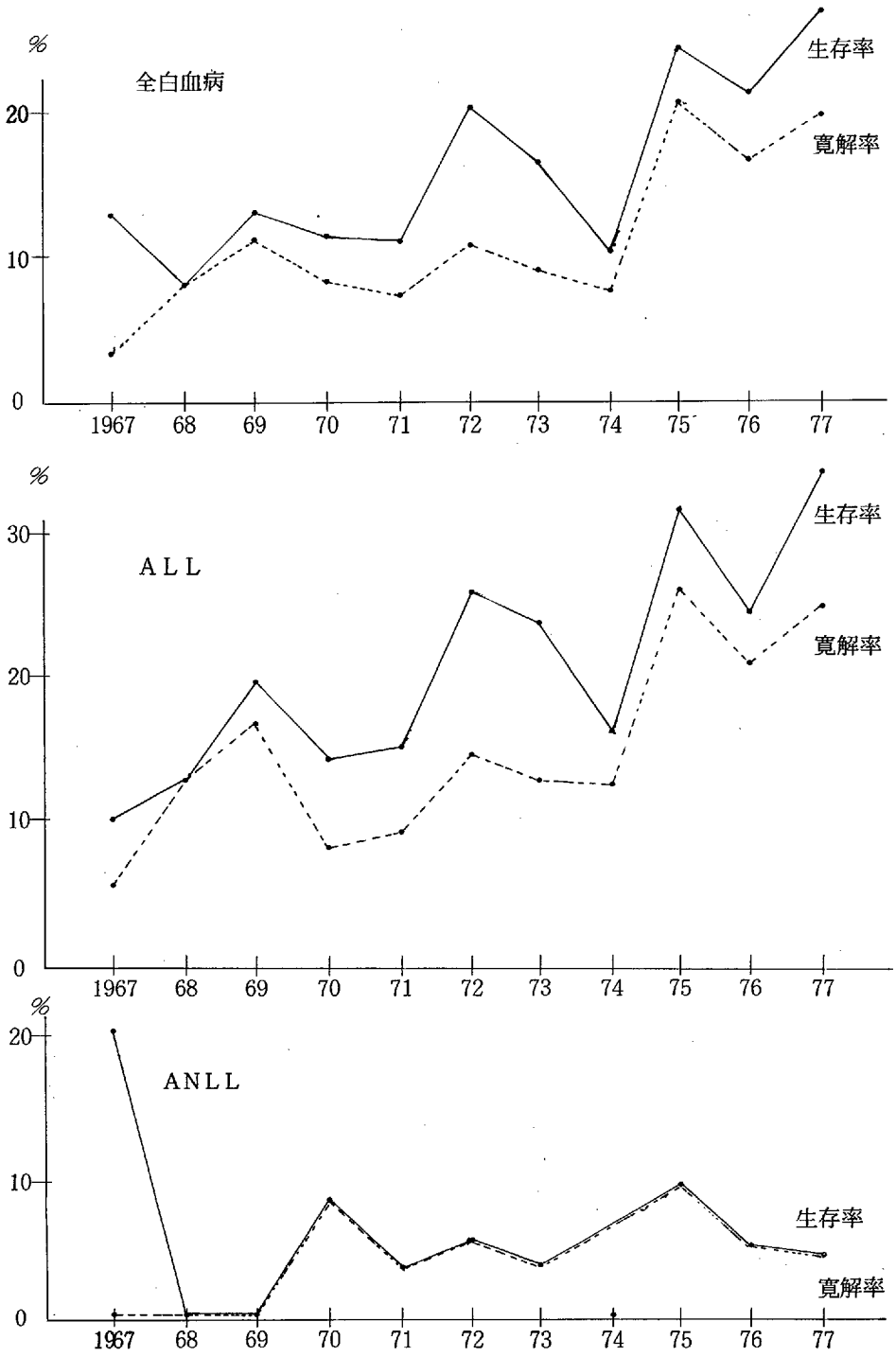

図1　小児白血病の長期生存率および寛解率

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

緒言

近年の白血病治療法の進歩とともに,小児白血病の長期生存例は著しく増加している。とくに,小児急性リンパ性白血病(ALL)の治療はグループ・スタディーで行なわれるようになり,5年以上生存率は50～60%と,秀れた治療成績があげられている。

これらのグループ・スタディによる治療は,詳細なマニュアル(計画書)に沿ったプロトコールによって行なわれ,その治療成績は,予後要因による治療法の選択,治療効果の判定基準,脱落または中断の規定とそれらのデータの取り扱い方により異なってくる。すなわち,初回寛解導入不成功例やプロトコール通りに治療できなかった症例は脱落として取り扱われる。その結果,質の良い症例のみが対象となり,治療成績が向上することになる。

今回,小児白血病の長期生存率の検討を試みた目的は,我々の施設を受診し治療を試みた全ての白血病の,現実での長期生存率の実態を知ることにある。