

東京小児白血病研究班の8次・9次 治療成績（第1報）

青木 国雄 浜島 信之（名古屋大学予防医学）
月本 一郎（東邦大学小児科）
山本 正生 植田 穰（日本医大小児科）
伊勢 泰（国立ガンセンター小児科）
西村 昂三（聖路加国際病院小児科）

治療効果の判定と予後因子の解析は重要な問題であり、いろいろの検討が試みられているが、各症例のもつ特性のちがいや計画時のデザインの不均一性のため、簡潔な結論をうるには至っていないのが現状である。

この報告は東京小児白血病研究班の会員の取り扱った小児白血病患者の病状経過資料を用いて、予後に関与する要因解明とそのために必要な方法論の検討を目的とした研究の第一報である。

資料および方法

資料は東京小児急性白血病治療共同研究委員会（TCLSG）による昭和48年以降の初診小児白血病患者312例である。このうち、昭和53年までの初診患者226例は第8次案の治療プロトコールに従い、原則として表1のように治療したが、寛解導入に6MPも併用したり、維持療法にMTX 30 mg/m²/2w 経口を加えたり、VMpで強化療法を行なったものが、少数ふくまれている。このうち113例が頭蓋照射群（8次案A群）、残り113例がMTX 髄注群（8次案B群）にふり分けられた。昭和54年以後初診の86例は第9次案プロトコールに従い3群（I群、II-A群、II-B群）に分けられ治療が行なわれた。

調査項目は、性、初診時の年齢、肝腫、脾腫、末白血球数、FAB分類、表面マーカー、PAS染色反応性、完全寛解導入時の骨髄中リンパ球＋芽球百分率、および第1回再発までの期間と再発部位、死亡までの期間または観察期間である。

予後の効果判定の指標としては、生存期間、第1回再発までの期間（以下、完全寛解期間と呼ぶ）、中枢神経白血病になるまでの期間（以下、中枢神経寛解期間と呼ぶ）、骨髄所見で再発が認められるまでの期間（以下、血液学的寛解期間と呼ぶ）、の4期間を用いた。完全寛解期間は、骨髄、中枢神経、その他の部位の中で最も早く再発してきた部位における寛解状態の持続した期間である。

生存率および寛解率の計算には Kaplan-Meier の方法を用い¹⁾、検定には Generalized Wilcoxon Test²⁾ を用いた。中枢神経寛解率および血液学的寛解率は、中枢神経および骨髄に再発がなく生存していた患者の占める率とここでは定義した。初診後のこれらの率の推移を中枢神経寛解曲線および血液学的寛解曲線と呼ぶことにする。

結 果

表 2 に治療プロトコール別の初診年の分布を男女別に示した。初診年は 8 次案の A 群、B 群はほぼ均一に分布していた。男女比は A 群で 1.76、B 群で 1.22 とやや A 群に男の割合が大きくなっていた。

表 3 は初診時年齢を示す。8 次案 A 群では 0～2 歳が 23.9%、3～5 歳が 51.3%、6 歳以上が 24.8% で、B 群ではそれぞれ 27.4%、39.8%、32.7% であった。A 群のほうが 3～5 歳の占める割合が多くなっていた。

312 例中肝腫なしが 26.0%、肋骨弓下 1～5 cm が 54.5%、6 cm 以上が 18.6% であった。脾腫は、それぞれ 51.9%、33.0%、14.1% であった。末白血球数は 1 万未満 51.3%、1 万以上 5 万未満が 30.4%、5 万以上 10 万未満が 64%、10 万以上が 10.6% であった。FAB 分類は集計時まで報告のあったものが 8 例 (L 1 が 3 例、L 2 が 4 例、L 3 が 1 例)、表面マーカーは 79 例 (T が 13 例、B が 2 例、N が 64 例)、PAS は 61 例 (陰性 25 例、陽性 36 例) であった。

次に生存状況、寛解状況を検討した。今回は第 8 次案の症例のみを対象にして解析を行った。図 1 は A 群および B 群の生存曲線である。Generalized Wilcoxon Test での検定では、有意に A 群のほうが B 群よりも生存率は良好であった。(P < 0.05) 1 年生存率は A 群で 0.883、B 群で 0.827、3 年生存率は A 群で 0.604、B 群で 0.509、5 年生存率は A 群で 0.466、B 群で 0.327 であった。生存率が 0.50 となる期間は A 群で初診後 4 年 8 ヶ月、B 群で 3 年 1 ヶ月であり、A 群のほうが B 群よりも 1 年 7 ヶ月長くなっていた。

図 2 は Kaplan-Meier で計算した生存率、完全寛解率、中枢神経寛解率、血液学的寛解率を 1 年区切りで示したものである。A 群では、全経過を通して中枢神経寛解率のほうが血液学的寛解率よりも良好であった。生存率、完全寛解率、中枢神経寛解率、血液学的寛解率が 0.50 となるのは、それぞれ 4 年 8 ヶ月、2 年 3 ヶ月、3 年 2 ヶ月、3 年 0 ヶ月であった。これより生存率および完全寛解率が 50% となる期間におけるその差は 2 年 5 ヶ月と計算される。B 群では発症後 4 年ぐらいまでは、中枢神経寛解率のほうが血液学的寛解率よりも良好であったが、発症後 4 年をすぎると中枢神経寛解率のほうが血液学的寛解率よ

りも小さくなった。生存率，完全寛解率，中枢神経寛解率，血液学的寛解率が0.50となるのはそれぞれ，3年1ヶ月，1年4ヶ月，2年0ヶ月，1年8ヶ月であった。A群，B群で完全寛解率，中枢神経寛解率，血液学的寛解率の0.50となる期間を比較すると，A群のほうがB群より，それぞれ，11ヶ月，1年2ヶ月，1年4ヶ月長くなっていた。

図3に男女別の生存曲線を示す。女のほうが若干生存率が良好のようであるが，有意な差ではなかった。同様なことは，完全寛解率，中枢神経寛解率，血液学的寛解率においても観察された。

図4に初診時年齢が2歳以下，3～5歳および6歳以上の場合の生存曲線を示した。3～5歳の群で最も生存率が良好であることがわかった。これらの群間での生存率の差の検定では，2歳以下と3～5歳，6歳以上の間には有意差なく，3～5歳と6歳以上の間では $P < 0.10$ であった。

考 案

小児白血病の治療効果判定および予後規定因子の解析を目的として，東京小児白血病研究班の資料により，とりあえず生命表理論に基づく生存曲線の計算を行なった。この理論で，生存期間を寛解が持続している期間におきかえれば，寛解が持続している症例の占める割合，即ち寛解率を経時的に把握することができる。ここではKaplan - Meierの方法により，完全寛解率，中枢神経寛解率，血液学的寛解率の計算を同時に行なった。

小児白血病患者全体がいかなる経過をとるかを観察するために，生存率の計算には再発がなく他病因で死亡した例をも含めた。治療効果判定に主眼をおく場合には，自殺や交通事故死などの白血病とは全く関係のない死亡は取り除いて計算するほうがより妥当であるので，³⁾この点に関しては更に検討する予定である。

中枢神経白血病の発症率を計算する場合には，中枢神経白血病とならずに死亡した症例は⁴⁾観察打ち切り例と解釈されるので，死亡した時点ではその率が変わらない。従来計算されてきた中枢神経白血病の発症率は，白血病患者が長期生存した場合においてどのように中枢神経白血病をおこしてくるかを示していることになる。^{5), 6)}ここで示した中枢神経寛解率は，中枢神経に再発をおこさず生存している患者の率を示しているため，死亡または中枢神経白血病のいずれかがおこった時点においてその率が低下する。この両者における差についても更に検討を要しよう。

第8次案B群において，中枢神経寛解率が発症4年後には血液学的寛解率よりも低くなったことは誠に興味深い。この群では，初診後4年以上経過すれば，中枢神経白血病のお

こる可能性のほうが骨髄再発よりも高いことを示唆しているのかもしれない。

年齢別の生存曲線に関しては、2歳以下、3～5歳、6歳以上の3群にわけて計算をしたが、次回報告時にはどの年齢で区分すると最も生存曲線に差がでるかを検討したい。

今回の報告は、第8次案についての性、年齢、治療群を因子として単変量で検討したが、次回には第9次案を含め、更に多変量解析を用いての検討を行なう予定である。

参 考 文 献

- 1) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. J. Am. Stat. ASSOC. 53: 457-481, 1958.
- 2) Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. Biometrika 52: 203-224, 1965.
- 3) 青木国雄, 浜島信之: 短期効果と長期効果-疫学的-考察-。病態生理 2: 917-923, 1983.
- 4) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学-生命表法の解説-。蟹書房, 東京, 1983.
- 5) Tsukimoto I: Comparison of two methods of preventing CNS leukemin in children.
- 6) 藤本孟男, 佐々木邦明, 新垣義清: 急性リンパ性白血病の治療成績と予後因子。小児科 21: 1465-1470, 1980.

表 1

[方式 5]

○ 寛解導入療法

VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{W}$ i.V $\times 6$ (最大量 2mg)

Prednisolone $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. (他の St.Hでも可)

[方式 7]

VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{W}$ i.V $\times 6$ (最大量 2mg)

Prednisolone $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O.

6MP $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O.

○ 維持療法

1) 6MP $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. (1日分1~2に分服)

2) 6MP $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O.

MTX $30\text{mg}/\text{m}^2/1\times/2\text{W}$ i.V.~i.M.

○ 強化療法

強化療法は、6MP単独維持ではVAMP,6MP,MTX併用維持ではVMP療法とする。

1) VAMP 10日

VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2/5/\text{d}$ i.V. $\times 3$ (day1,day5,day10)

6MP $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. $\times 10/\text{d}$

Pred $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. $\times 10/\text{d}$

MTX $30\text{mg}/\text{m}^2/5/\text{d}$ i.V.or i.M. $\times 3$ (day1,day5,day10)

(VCRと混合静注して可)

2) VMP 10回

VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2/5/\text{d}$ i.V. $\times 3$

6MP $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. $\times 10/\text{d}$

Pred $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ P.O. $\times 10/\text{d}$

完全寛解に到達して1カ月後に強化療法を開始する。以後は強化療法を2カ月毎に(終了日から開始日までを2カ月とする)、1年間この寛解強化をくりかえす。1年以後は3カ月毎に2年間くり返す。

○ 中枢神経白血病予防

A. 寛解到達と同時に、

MTX $12\text{mg}/\text{m}^2$ (top dose 12mg) / $2\times/\text{W}\times 5$

Solucortef $15\text{mg}/\text{m}^2$ (top dose 15mg) i.t.

B. Aのあと、methyl ccnu $120\text{mg}/\text{m}^2/6\text{W}$ P.O.

C. Aのあと、第1回強化療法後、もしくはAと同時にSkull radiationを行う。

照射 1才未満 1500rads .

2才 " 2000 "

2才以上 2400 "

D. 寛解到達と同時にMTX+Solucortefを髄注1回、その後強化療法の度に1回づつ髄注する。

E. D+Skull radiation.

注 強化療法の際にMTXを髄注する方式では、強化療法のMTXの投与を1回減量する。

表2 初診年

初診年	第8次案				第9次案						合計	
	A		B		I		II-A		II-B		男	女
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女		
48年	6	4	5	8	0	0	0	0	0	0	11	12
49年	10	3	8	6	0	0	0	0	0	0	18	9
50年	12	6	14	16	0	0	0	0	0	0	26	22
51年	13	6	17	9	0	0	0	0	0	0	30	15
52年	17	8	14	8	0	0	0	0	0	0	31	16
53年	14	14	4	4	8	1	3	7	0	0	29	26
54年	0	0	0	0	13	7	8	7	5	3	26	17
55年	0	0	0	0	3	6	3	2	6	2	12	10
56年	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
57年	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
計	72	41	62	51	25	13	14	16	11	6	184	128
	113		113		39		30		17		312	

表 3 初診時年齡分布

初診時 年齡	第8次案				第9次案						合計	
	A		B		I		II-A		II-B		男	女
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女		
0歲	1	0	2	2	1	0	0	2	0	0	4	4
1歲	6	0	2	6	2	1	2	0	0	3	12	10
2歲	14	6	10	9	3	3	0	2	0	0	27	20
3歲	13	9	12	8	8	0	2	4	3	0	38	21
4歲	10	9	7	6	2	3	3	1	2	2	24	21
5歲	10	7	7	5	4	4	2	4	0	0	22	19
6歲	2	4	2	4	3	2	1	0	1	0	8	9
7歲	3	2	3	1	2	0	2	0	2	0	10	3
8歲	4	1	4	3	1	0	1	0	0	0	10	4
9歲	3	1	4	5	1	0	0	1	1	0	9	7
10歲	1	0	2	0	1	0	1	0	0	1	5	1
11歲	2	2	3	0	0	1	0	0	0	0	5	3
12歲	1	0	2	1	1	0	0	0	1	0	5	1
13歲	2	0	1	1	0	2	0	1	1	0	4	4
14歲	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
計	72	41	62	51	25	13	14	16	11	6	184	128
	113		113		39		30		17		312	

図1 第8次案A群および第8次案B群における生存曲線

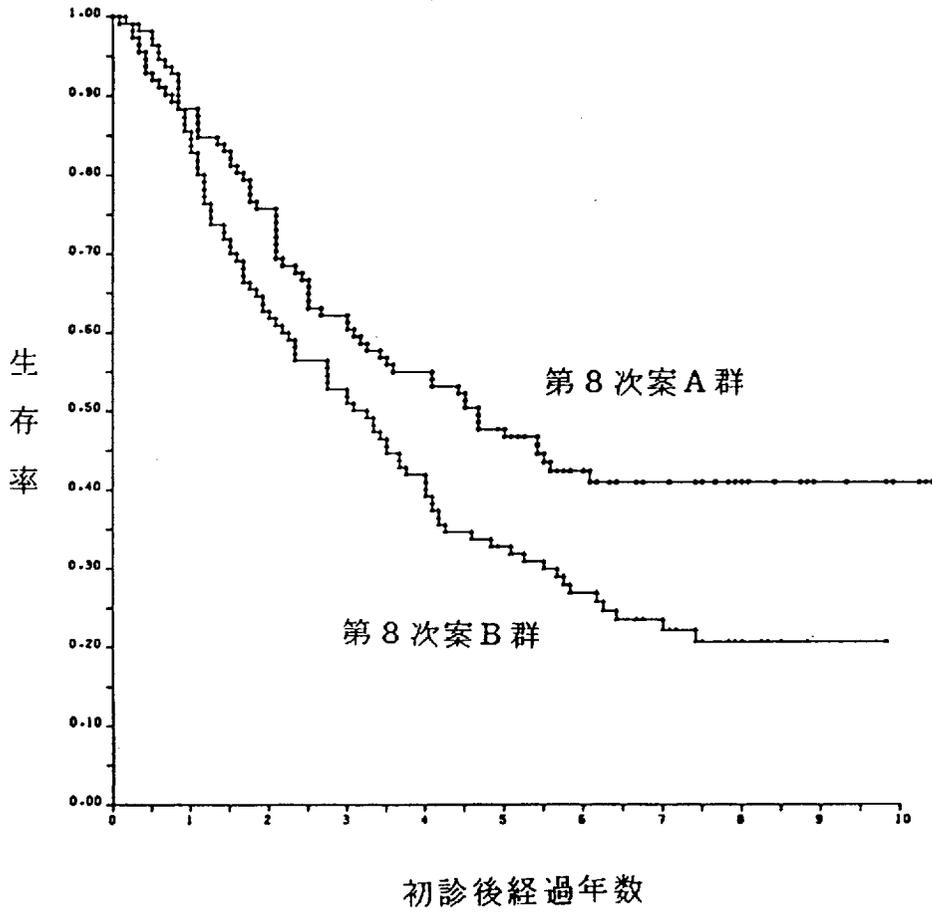


図2 第8次案A群と第8次案B群における生存曲線、完全寛解曲線、
中枢神経寛解曲線、血液学的寛解曲線

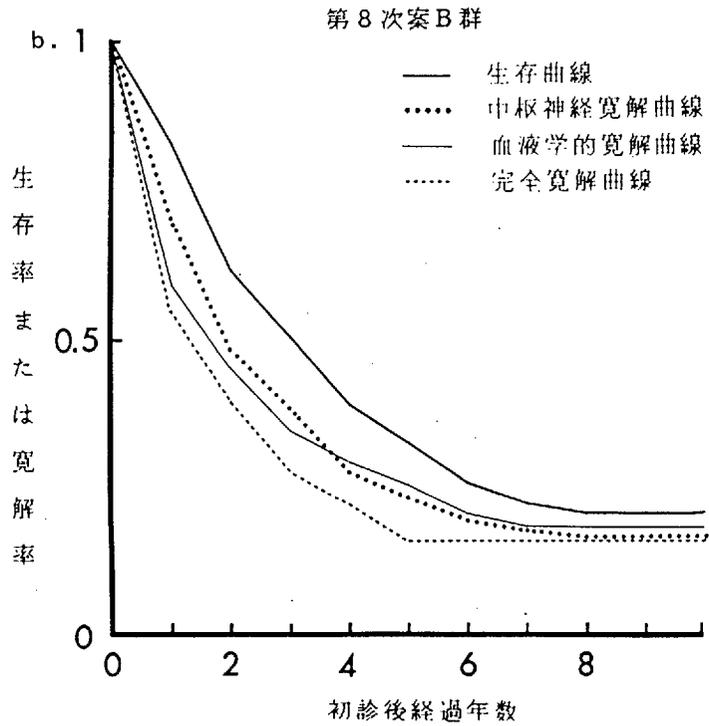
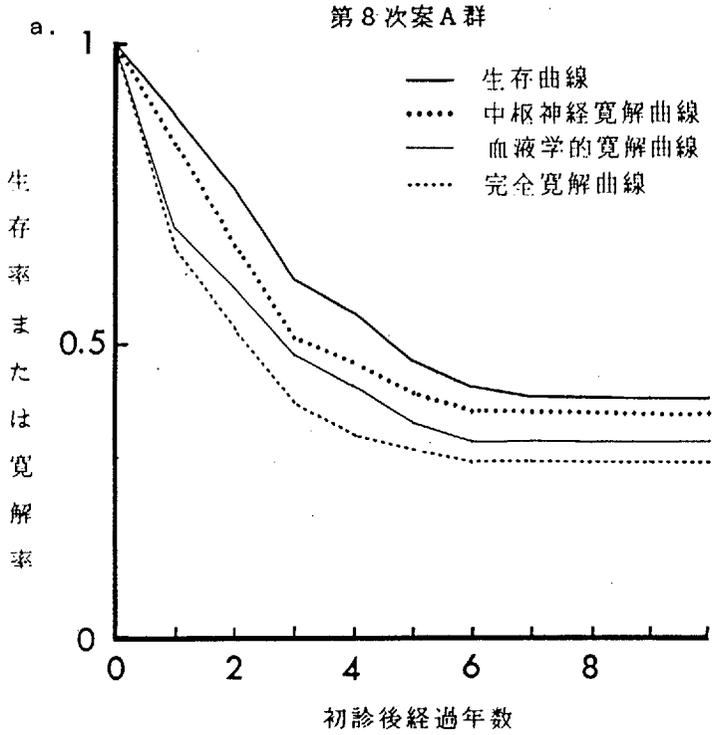


図3 第8次案における男女別の生存曲線

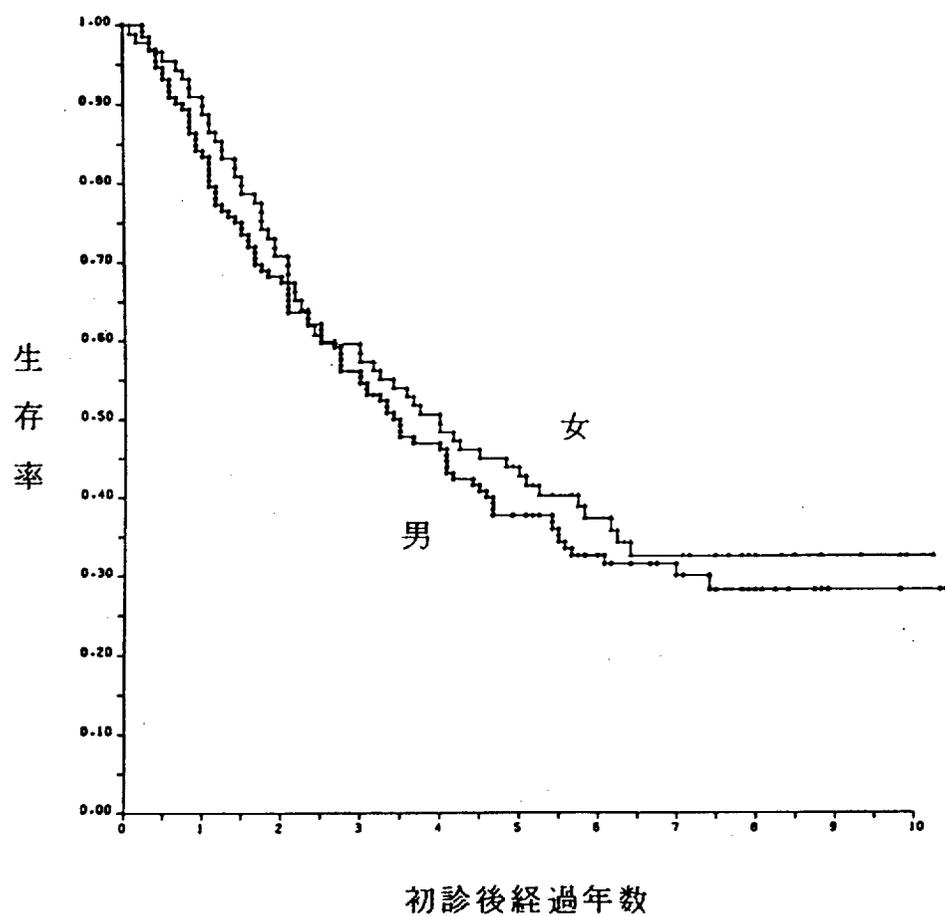
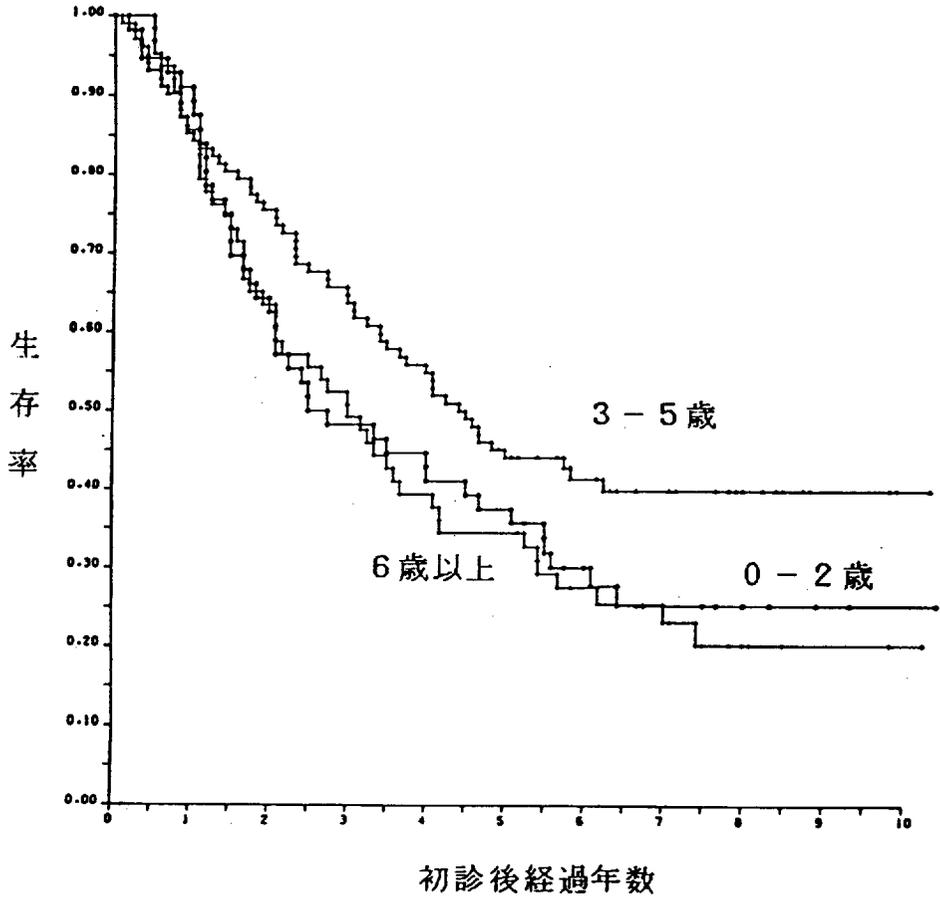
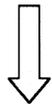


図4 第8次案における年齢群別生存曲線





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



治療効果の判定と予後因子の解析は重要な問題であり,いろいろの検討が試みられているが,各症例のもつ特性のちがいや計画時のデザインの不均一性のため,簡潔な結論をうるには至っていないのが現状である。

この報告は東京小児白血病研究班の会員の取り扱った小児白血病患者の病状経過資料を用いて,予後に関与する要因解明とそのために必要な方法論の検討を目的とした研究の第一報である。