

### III 小児白血病の治療に関する研究

— 昭和59年度研究報告総括 —

分担研究者

植 田 穰 (日本医科大学小児科学教室)

研究協力者リスト (順不同)

西 村 昂 三 (聖路加国際病院小児科)  
藤 本 孟 男 (愛知医科大学小児科学教室)  
青 木 国 雄 (名古屋大学医学部予防医学教室)  
赤 塚 順 一 (東京慈恵会医科大学小児科学教室)  
赤 羽 太 郎 (信州大学医学部小児科学教室)  
伊 勢 泰 (国立がんセンター小児科)  
河 敬 世 (大阪大学医学部小児科学教室)  
桜 井 実 (三重大学医学部小児科学教室)  
月 本 一 郎 (東邦大学医学部小児科学教室)  
中 沢 真 平 (慶應義塾大学医学部小児科学教室)  
長 尾 大 (神奈川県立こども医療センター)  
別 所 文 雄 (東京大学医学部小児科学教室)

#### I. 研究成績

初年(昭和58年)度にかかげた主要研究題目について続行したが、本年度の業績の総括を述べる。

##### (1) 小児白血病“治癒”率の全国的調査成績

初年度は本研究班協力者とその関連病院の小児白血病728例について、長期(5年以上)の生存率と初回寛解持続率の調査を行なったが、本年度は調査範囲を拡げて、日本小児血液研究会員35施設の症例1,840例(この他に41例は記載不明のため除外した)について、初年度と同じような調査を行なった。

全白血病では5年以上の生存率は、1966~71年の間は4.7~9.2%であったが、72~76年には20%台(74年のみ17.1%)、77年31.8%、78年34%と上昇し、治癒の期待が大きい5年以上の寛解持続率は69

年まで5%以下、70～72年が5～10%、73～76年が10%台（74年のみ8.2%）で、中枢神経白血病の予防、その他の治療の進歩によって、77年が19.4%、78年が21.8%であった。

ALLの5年以寛解維持率は、71年まで10%以下であったが、72～76年が10%台、77年が23.6%、78年が30.1%であり、最近は同年代の世界的レベルの水準に近づいてきているものと思われる。

これらの成績の数値は将来の治療成績の年代的参考基準となるものと考えられ、また治療法の改善に努力すれば、治療率の向上を一層期待し得ることを示唆するものと思う。

## (2) 小児白血病の中・晩期再発要因の分析

白血病の治療成績の向上の中心は、抗白血病剤による寛解導入率の改善と持続（維持）療法中の再発と合併症の低下をはかることにある。ALLについては寛解導入率は既に95%近い治療法が普及しているが、regimensの差異による再発率の優劣が現在の大きな課題となっている。なお、再発については初期のもの、中・晩期のものに分けて検討し、regimensの改良に資することが重要と思われる。

ANLLでは最近寛解率は70～80%まで上昇してきているが、1～2年内の再発が多く、長期生存率はALLより遥かに劣る現状である。

藤本らは中・晩期再発の要因を、全国の3年以上生存した562例について解析したところ、ALLでは性、血液型、末梢血中芽球%、維持療法遂行率、中枢神経白血病予防治療、治療年代について統計学的有意差が認められ、体質遺伝学的因子と治療因子が重要と考えられ、早期再発で認められている年齢・白血球数、臓器腫大の要因は、中・晩期再発では大きな役割を果たしていないという結果であった。

ANLLでは症例数がなお少なく、中・晩期再発の要因は明らかでなかった。

## (3) 白血病の分類とその臨床的意義の検討

### a. [FAB分類について]

昭和59年度に協力施設から送られてきたANLLおよび近似疾患の43例の標本（ほかに5例は染色が悪く判定不能であったため除外した）について、前回と同様6名の者でFAB分類を行なったところ、40標本（93.8%）では全員一致し、前回のそれ（54.5%）より明らかに一致率が高く、診断技術の向上がうかがわれた。

全国的に分類の判定の個人差が少なくなるよう、当分の間努力を続けることは、治療法の優劣の比較のために、基本的に重要なことである。

### b. [間接ロゼット法による白血病細胞膜抗原の解析]

中沢らはモノクロナール抗体を使用した間接ロゼット法で、小児白血病の分類を試みた。本法ではT-ALLとcommon-Null-ALLとでは蛍光抗体法との比較で相関がよく、微量のサンプルでも解析可能であること、顕微鏡による形態学的観察も可能なこと、が従来の方法より優れた点である。

### c. [ANLLのFAB分類と白血病細胞の運動能]

赤羽らはagar plate法によって白血病細胞の運動能を検討し、M2では37.5%、M4とM5では100%に運動能を認めた。また、運動能を認めた症例ではリンパ節腫大、白血球増多（ $> 30,000 / \text{cm}^3$ ）

の頻度が高かった。

白血病細胞自身の種々の特長が予後にどのような関係があるのか、最終的には治療法の改善にどうつながるかということが問題である。

#### (4) 過去の治療成績の評価

東京小児急性白血病治療共同研究委員会 (TCLSG) の第9次案 (1978年7月から80年12月まで) のALL92例の治療成績を検討した。

第9次案全体としての5年生存率は0.484, 5年寛解持続率は0.275であり, 第8次案の成績と大差なかったが, 初診時白血球が4万/cmm以上の症例では, 第8次案のものより, 若干良好の傾向がみられた。

第9次案から寛解導入にVincristineとPrednisoloneのほか, L-Asparaginase が加えられているが, 以上の成績ではL-Asparaginase 追加の有効性は必ずしも確認されていない成績であった。

予後因子の解析としては, 各要因の相関についての成績, CoxのProportional Hazard Modelによる単変量のハザード比, 性・年齢訂正後のハザード比, 初診時所見を考慮したハザード比を, 青木らは算定している。また, 生存期間に初診時年齢, 肝腫, 脾腫, 骨髄有核細胞数が影響するという成績であった。このような解析法は, 今後の予後因子の解析に参考になるところが大きいものと思う。

予後因子は大きく分けると, 宿主・白血病細胞・病期進展度・治療法が主であり, それぞれの因子について詳細な検討が必要であるが, しかし, 治療法が強くなると過去のhigh riskが明らかでなくなることがあり, 過去の治療法で得られたrisk因子を将来のregimensにどう反映させるのかということが治療法の改善に重要である。

全国のstudy groupsに過去の治療成績を検討するために呼びかけたが, 本年度は残念ながら協力が得られなかった。

#### (5) 感染予防治療

##### a. (細菌感染症)

白血病の死因は現在感染症が最大のものであり, 抗白血病剤の多剤併用による正常造血細胞 (殊に顆粒球) の抑制によることが大きいものと考えられており, 適切な抗生剤による予防治療の必要性が益々認識されてきている。

その方法として, 腸内菌叢をコントロールするためのtotal antimicrobial modulation (TAM) と, 嫌気性菌のcolonization resistanceを利用するselective antimicrobial modulation (SAM) との, いずれが優れているかが論議の焦点となっている。

赤塚らは初年度に提唱したPolymyxin B, Fungizone, Kanamycinを主としたTAM群と, Sulfamethoxazol-Trimethoprine合剤, Fungizoneを主としたSAM群との感染症予防効果を比較したが, 症例数がなお少なく, 両者の優劣については結論を得ていないが, 副作用については凝固系の異常がSAM群に多い傾向が認められた。

## b.〔Virus感染症〕

桜井らは白血病患児135例の患児についての検討成績に基づいて、麻疹（4歳以下）、ムンプス、水痘には予防対策が必要であると報告している。水痘ワクチンの接種時期は寛解導入後6カ月以上経過していることが望ましく、それ以前の接種ではinterferonの産生が悪かった。

### (6) 骨髄移植による治療

1984年6月末現在、白血病の治療として本邦小児科領域では54例が骨髄移植をうけたが、22例は既に死亡し、32例が生存中で、うち1例は既に再発していることが、長尾らの調査で知られている。初回寛解中に移植したANLLでは約75%が、再発寛解後に移植したALLでは約35%が、長期生存が期待されるということである。

長尾らはHLA適合のdonorは同胞で得難いので、haploidenticalの骨髄移植の経験を報告している。

骨髄移植に当たっては、小児では厳重な無菌管理が、どこまで緩められるかの検討がすすめられている大勢である。

星らの本邦の小児科領域で骨髄移植の経験がある施設26のアンケート調査では、無菌室施設は現状では多くの者が必須と考えているが、簡易装置でも小児骨髄移植は施行可能という傾向がうかがわれ、また、腸内殺菌については現行の3者併用が必ずしも必要とは考えないということであった。

骨髄移植は抗白血病剤による治癒率と対比して適応を考えなければならないが、技術の進歩につれ、症例によっては有力な治療法となることが期待される。移植の適正な適応が今後の問題である。

### (7) 心理面についてのアプローチ

患児の死の不安について、木部・西村らは27例の悪性腫瘍患児について、11項目の質問内容のうち死についての項目の分析による結果は、4歳以下の患児では死という語は使用しないが、態度の変化で親が患児の死の不安を感じたものがあり、4～11歳の患児では医療行為や同病の友人との別離などで死の不安が増し、疾病の種類と重篤度にも関係があり、11歳以上の患児では成人と大差ないように思われ、死という言葉を避ける傾向があった。

富田・河らはGalvanic Skin Reflexによる条件反射測定による患児と健康児との比較検討によって、悪性腫瘍患児は不快な刺激に対する反応が低下しており、情動反応も出にくく、病気を治そうという意欲が乏しいことがうかがわれた。

心理面の検討成績に基づいて、患児のケアに、どういう具体案を策定するかが、今後の課題の一つである。

### (8) 長期生存例の晩期障害

“治癒”例が増すにつれて、長期生存例の晩期障害は深刻さが益々増すことが予測される。悪性腫瘍患児について現在注目されている長期生存例の晩期障害は、成長発達障害、骨の変形、神経障害（特に

中枢神経系)、下垂体・性腺・甲状腺などの内分泌障害、肝・肺・心・腎・眼などの臓器障害、造血・免疫機能障害、催奇形性、続発腫瘍などである。これらのうち、特に治療に帰因するものは、白血病そのものによるものとは別けて、また出現の時期が真に晩期なのかについて検討し、治療法の改善をはかることが今後の課題である。

このうち、中枢神経白血病の予防治療の現在スタンダード的治療と考えられている頭蓋照射による予防治療は、明らかに有効性は認められているが、知能障害、attention deficit disorders、内分泌障害、脳変性などの副作用については、報告によって出現率に大きな差異が認められている。

伊勢らは中枢神経白血病の予防治療として、頭蓋照射を18~24Gy行った5歳以下の者では、照射2年以降に知能指数の低下がおり、また、年長児では聴性脳幹反応、視覚誘発電位の波型に異常が高いと報告している。

中枢神経白血病の予防治療による最も重篤な副作用は、いわゆるMethotrexate 白質脳症あるいは progressive multifocal leukoencephalopathy (subacute leukoencephalopathy) であるが、この成因としての頭蓋照射とMethotrexateなどの抗白血病剤の役割については明らかでない面があり、また最近、免疫不全状態ではPapova, Measles, Adeno, Herpes simplex-virusなど頭蓋照射と抗白血病剤髄注によらない類似の病態や不定型の脳炎が知られてきている。

山本・植田らは白血病に合併した脳炎・脳症について全国調査を行ない、54例の一次報告、25例の二次報告を得たが、うち記載の明らかな24例についての予報的分析では、20例では中枢神経白血病再発後の治療後に脳炎(症)をおこしており、3例では頭蓋照射・抗白血病剤髄注以外の原因によるものと思われる。今後、検討を続ける予定である。

別所らは髄液のneuron-specific enolaseの測定が、頭蓋照射と抗白血病剤髄注群と、subacute immunosuppressive measles encephalitisで高値であることを報告している。

頭蓋照射は有効ではあるが、重篤な障害のおそれもあるので、より適切な照射法(量)、あるいは、これに代るべき、より安全で有効な中枢神経白血病予防治療法を模索する必要がある。

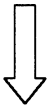
## II. 今後の研究課題

次年度の重要な研究課題として、次のようなことが残されている。

- (1) 全国集計については、1年、2年、3年の初回寛解持続率を分析し、年代的参考資料を残す。
- (2) 白血病細胞の諸種の特長の予後に及ぼす影響を評価する。
- (3) 新しい治療案による成績を追跡する。
- (4) 長期生存例の晩期障害の分析を続行する。
- (5) 中枢神経白血病の頭蓋照射によらない予防治療成績を検討する。
- (6) 骨髄移植による白血病治療の適正な適応を定める。
- (7) 白血病患児の親にたいする心理面を加味した“手引き書”を作製する。
- (8) ALLについての基準的治療案について勧告する。



**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



。今後の研究課題

次年度の重要な研究課題として、次のようなことが残されている。

- (1)全国集計については、1年・2年・3年の初回寛解持続率を分析し、年代的参考資料を残す。
- (2)白血病細胞の諸種の特長の予後に及ぼす影響を評価する。
- (3)新しい治療案による成績を追跡する。
- (4)長期生存例の晩期障害の分析を続行する。
- (5)中枢神経白血病の頭蓋照射によらない予防治療成績を検討する。
- (6)骨髄移植による白血病治療の適正な適応を定める。
- (7)白血病患児の親にたいする心理面を加味した“手引き書”を作製する。
- (8)ALL についての基準的治療案について勧告する。