

1. 小児白血病の長期生存率に関する検討

月本一郎^{*1}, 小原 明^{*1}, 土田昌宏^{*1},
山本正生^{*2}, 植田 穣^{*2},

〔緒 言〕

小児白血病の治療に total cell kill の理念が導入されたことにより、その治療成績は著しく向上してきている。ALLに対する各国のグループ・スタディでの成績では、5年以上生存率は50～60%とされている。しかしながら、これらの治療成績は、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。

本研究の目的は、本邦における長期生存の実態を明らかにすることにある。この結果をもとに、過去のわが国における小児白血病の治療成績を把握し、今後の治療法の改善に寄与することにある。

〔対象ならびに方法〕

対象は昭和41年1月1日から、53年12月31までの12年間に、日本小児血液研究会に参加する35施設で治療を受けた、1,881例である。アンケートの回収率は35/67 (52.2%) であった。

年齢分布は、16歳以上6例、年齢不詳35例をのぞいた1,840例につき図1、図2に示した。全白血病および急性リンパ性白血病(ALL)では2～4歳にピークを示し、急性非リンパ性白血病(ANLL)では0～4歳にピークを示していた。

性差は男1,046例、女794例、男女比は57対43であった。

病型分類は、各協力者の病型分類によったものであり、報告者によりAUL(未分化型)とした

ものは、ALLとして扱った。その内訳はALL 1,236例(67.2%)、ANLL 548例(29.8%)、慢性骨髓性白血病20例(1.1%)、不詳36例(1.9%)であった(表1)。

これらの症例をもとに、急性白血病の生存率、各病型および年度ごとの5年以上生存率、CNS prophylaxis の差による生存率を昭和59年12月31日の時点で算定した。生存率の算定には生命表法を用い、有意差検定はZ-testを用いた。

〔結 果〕

1. 全白血病症例の長期生存率

全白血病1,840例中、治療開始より5年以上生存したものは361例(19.6%)であった。その内訳はALL 323例(89.5%)、ANLL 33例(9.1%)、CML 1例(0.3%)、不明4例(1.1%)であった。このうち5年以上完全覚解を維持している202例の内訳は、ALL 178例(88.1%)、ANLL 22例(10.9%)、不明2例(1.0%)であった(表2)。

表1 病型分布

病 型	症例数 (%)
急性白血病	
リンパ性	1,236 (67.2)
骨髓性	413 (22.4)
前骨髓球性	57 (3.1)
单球性	69 (3.8)
赤白血病	9 (0.5)
不 明	35 (1.9)
慢性白血病	
若年型	6 (0.3)
成人型	14 (0.8)
不 明	1 (0.0)
計	1,840 (100.0)

* 1 東邦大学医学部小児科学教室

* 2 日本医科大学小児科学教室

図1 全白血病の年齢分布

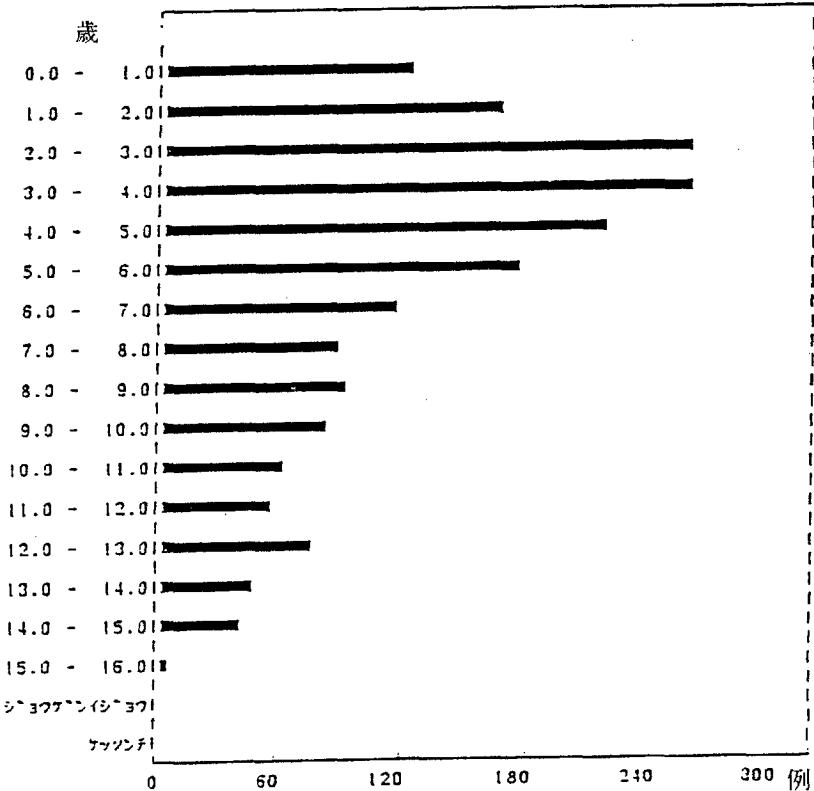


図2 ALL, ANLLの年齢分布

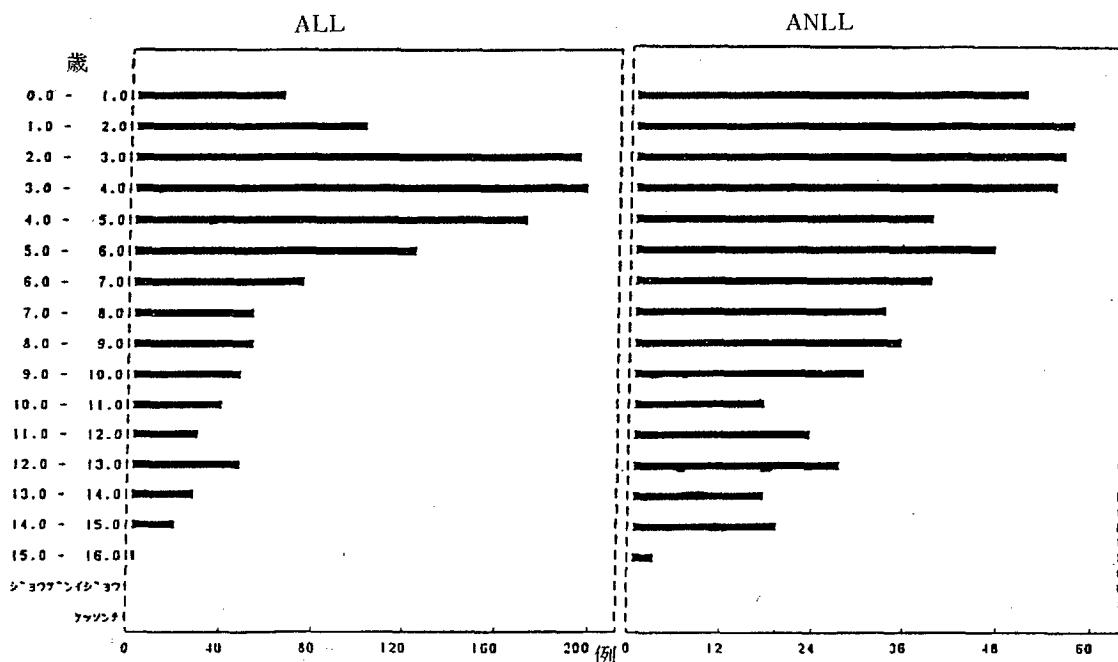
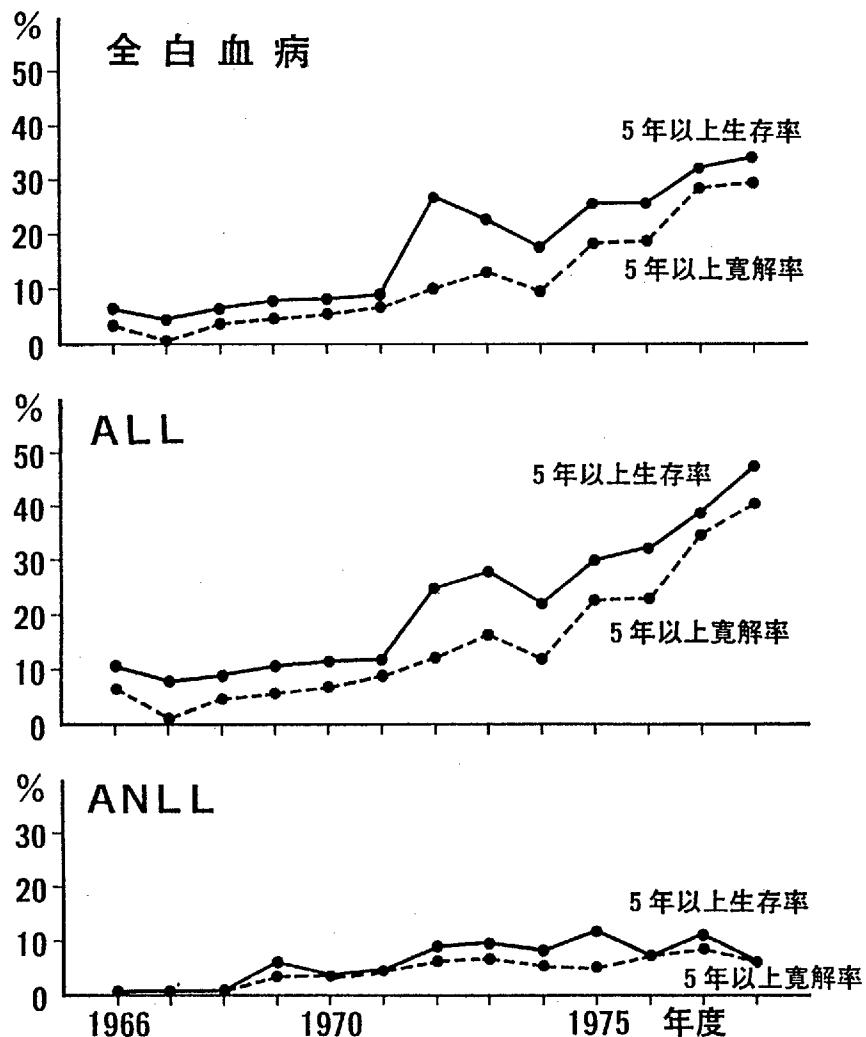


表2 小児白血病の長期生存率

	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	平均	%
全白血病	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
症例数	79	64	66	60	136	131	144	150	146	179	217	197	7	1,840	
全登録率入数	47	37	34	34	106	91	107	127	122	153	192	169	5	1,445	
4年生存率	57.5	57.8	45.1	70.8	77.9	69.5	75.9	84.7	84.2	86.6	85.5	85.8	71.4	79.6	
5年以上生存率	5	3	7	9	11	12	28	34	25	45	49	57	1	361	
全生存率	6.3	4.7	6.6	5.3	8.0	9.2	26.2	22.7	17.1	25.1	25.1	31.8	34.0	16.3	
5年以内生存率	2	0	4	5	8	7	13	19	12	25	21	42	43	1	
5年以内登録率	2.5	0.0	3.5	4.6	5.9	5.3	9.2	12.7	8.2	14.0	15.7	19.4	21.8	14.3	
All															11.0
症例数	47	37	15	68	71	70	93	104	101	134	132	165	136	5	1,236
全登録率入数	32	29	47	64	63	65	81	95	95	127	124	155	131	4	1,172
4年生存率	62.1	70.4	72.3	74.1	80.7	83.3	87.1	91.3	94.1	94.8	93.9	93.9	96.3	80.0	90.0
5年以上生存率	5	3	6	7	8	9	23	29	22	40	42	64	64	1	323
全生存率	10.6	8.1	9.2	10.3	11.3	11.5	24.7	27.9	21.8	29.9	31.8	38.8	47.1	20.0	26.1
5年以上登録率	2	0	3	4	5	5	10	17	11	22	19	39	41	1	178
5年以内生存率	4.3	0.0	4.6	5.9	7.0	6.4	10.8	16.3	10.9	16.4	13.6	23.6	30.1	20.0	14.4
All															
症例数	25	23	36	36	58	47	45	43	40	43	44	49	57	2	549
全登録率入数	10	8	20	16	38	22	24	30	24	37	27	35	36	1	317
4年生存率	40.0	34.8	55.6	44.4	45.5	46.8	53.3	69.8	60.0	62.8	61.4	71.4	63.2	50.0	58.1
5年以上生存率	0	0	0	2	2	4	4	4	3	5	3	5	3	0	33
全生存率	0.0	0.0	0.0	5.6	3.4	4.3	8.9	9.3	7.5	11.6	6.8	10.2	5.3	0.0	6.0
5年以上登録率	0.0	0.0	0.0	1	2	3	2	1	3	3	3	2	0	0	22
5年以内生存率	0.0	0.0	0.0	2.8	3.4	4.3	6.7	4.7	2.5	7.0	6.8	6.1	3.5	0.0	4.2
CHL															
症例数	3	0	1	0	1	1	2	0	1	2	2	3	4	0	20
5年以上生存率	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
全生存率	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2明															
症例数	4	4	4	4	6	5	1	3	4	0	1	0	0	0	36
5年以上生存率	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	4
全生存率	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

図3 小児白血病の年度毎5年生存率および寛解維持率



5年以上生存率は1966～1971年の発症例は10%以下であったが、1972年以後は20%以上、1977年よりは30%以上となってきた。

5年以上の初回寛解維持率は1966年の2.5%より次第に増加し、1977年以後は約20%前後になってきた(図3)。

2. ALL

小児ALLの寛解導入率は1966年には68.1%であったが、1969～1972年までは83.3～94.1%を前後し、1973年以後は91.3～96.3%と上昇してきている。

5年以上生存率は1966～1971年までの発症例は10%前後であったが、1972年からは20%，1975年

からは30%を越え、1978年には47.1%に達した。5年以上初回寛解維持率も1966年には4.3%であったが、以後漸増し1978年には30.1%までになってきた。すなわち、1978年の時点では、小児ALLの約半数は5年以上生存し、30%が治癒すると考えられる。

全てのALLの生存曲線を、Kaplan-Meier法で図4、表3に示した。5年生存率は29.4%，10年生存率は18.5%，18年生存率は14.5%であった。発病後11年までは再発し死亡する症例が散見されたが、12年以後は1例をのぞき全例生存している。

各年度毎の生存曲線を検討したところ、1966年7.4%，1972年14.5%，1978年42.7%と、1966年を1とすると、それぞれ2倍、6倍と上昇した(図5)。

表3 小児白血病の生存率

ALL 1118例

キカン	(カエ)	トウショ	シホウ	ウチキリ	フメイ	クカンセイソーナンリツ	ルイセキセイソーナンリツ	ヒヨウシユンコサ
1	0-	364	1118	269	0	0.759	0.759	0.01
2	365-	729	846	231	0	0.727	0.552	0.01
3	730-	1094	614	139	0	0.773	0.427	0.01
4	1095-	1459	474	90	0	0.810	0.346	0.01
5	1460-	1824	383	57	0	0.851	0.294	0.01
6	1825-	2189	324	32	59	0.891	0.262	0.01
7	2190-	2554	233	23	58	0.887	0.233	0.01
8	2555-	2919	152	14	27	0.899	0.209	0.01
9	2920-	3284	110	5	33	0.946	0.198	0.01
10	3285-	3649	71	4	13	0.938	0.185	0.01
11	3650-	4014	54	2	17	0.956	0.177	0.01
12	4015-	4379	35	0	11	1.000	0.177	0.01
13	4380-	4744	24	0	8	1.000	0.177	0.01
14	4745-	5109	16	0	5	1.000	0.177	0.01
15	5110-	5474	11	0	4	1.000	0.177	0.01
16	5475-	5839	7	1	3	0.818	0.145	0.03
17	5840-	6204	3	0	0	1.000	0.145	0.03
18	6205-	6569	3	0	3	1.000	0.145	0.03

ANLL 503例

キカン	(カエ)	トウショ	シホウ	ウチキリ	フメイ	クカンセイソーナンリツ	ルイセキセイソーナンリツ	ヒヨウシユンコサ
1	0-	364	503	303	0	0.397	0.397	0.02
2	365-	729	199	110	0	0.446	0.177	0.02
3	730-	1094	88	41	0	0.534	0.095	0.01
4	1095-	1459	47	10	0	0.787	0.074	0.01
5	1460-	1824	37	5	0	0.863	0.064	0.01
6	1825-	2189	31	0	3	1.000	0.064	0.01
7	2190-	2554	28	3	4	0.385	0.057	0.01
8	2555-	2919	21	2	3	0.897	0.051	0.01
9	2920-	3284	16	1	2	0.933	0.048	0.01
10	3285-	3649	13	0	2	1.000	0.048	0.01
11	3650-	4014	11	0	3	1.000	0.048	0.01
12	4015-	4379	8	0	3	1.000	0.048	0.01
13	4380-	4744	5	0	2	1.000	0.048	0.01
14	4745-	5109	2	0	1	1.000	0.048	0.01
15	5110-	5474	1	0	0	1.000	0.048	0.01

図 4 小児白血病の生存率

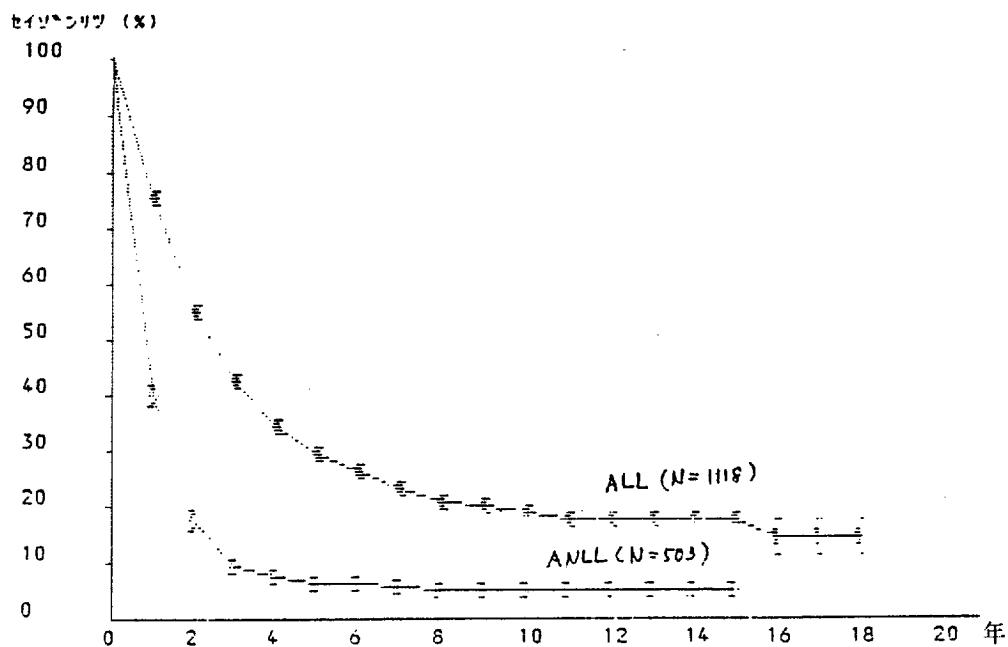
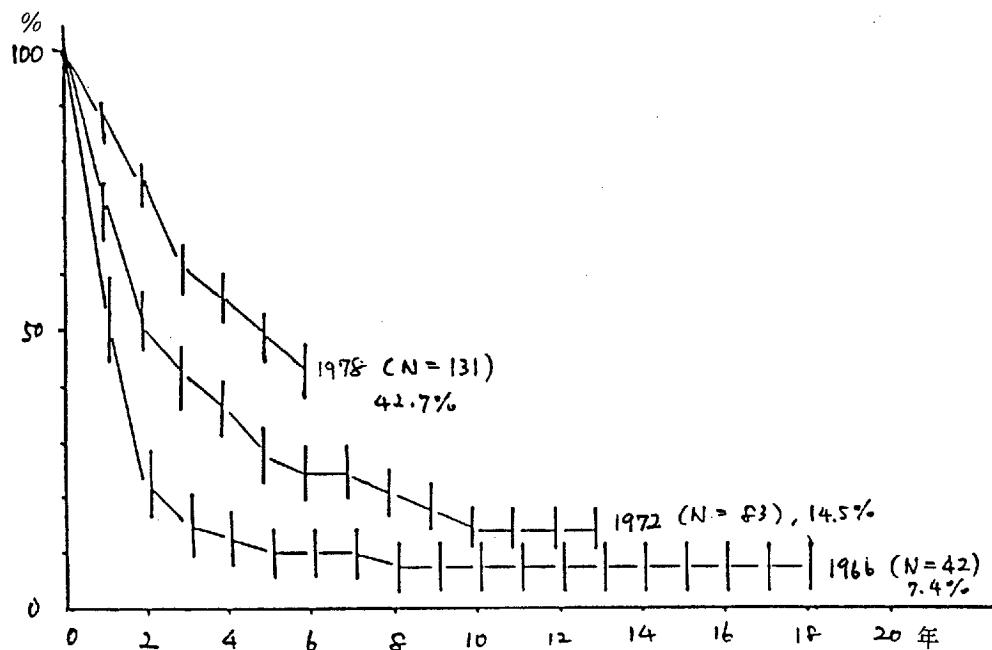
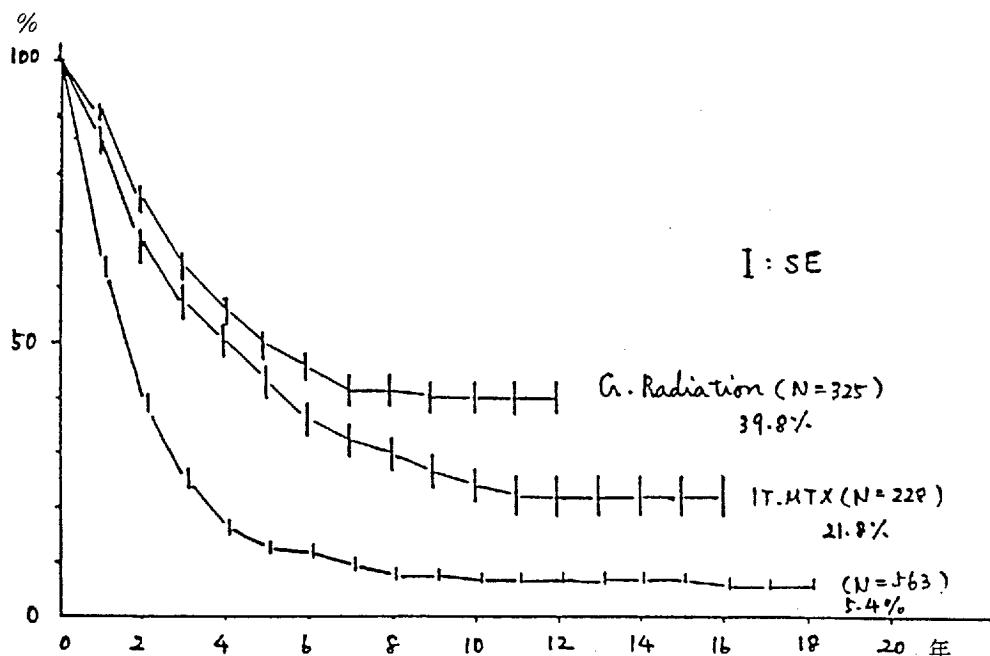


図 5 A L L の発症年度別生存率



C N S prophylaxis の差による生存曲線は、群 5.4 % であった (図 6)。
頭蓋照射群 39.8 %, MTX 髓注群 21.8 %, 無予防

図6 小児ALLのCNS prophylaxisの差による生存率



3. ANLL

ANLLの寛解導入率は低く、1966～1972年の間は34.8～65.5%の間を前後していた。1973年以後も60.0～71.4%であり、1978年の時点でも全体の3分の2しか寛解導入出来なかった（表2）。

5年以上生存率は各年度を通じ5～10%の間を前後している。一方、5年以上の初回寛解維持率は5%前後を示している。ALLに比べ5年以上生存すると約80%のものが生存し、再発の危険が減少する。

全ANLLの生存曲線を図4に示した。5年生存率は6.4%，9年生存率は4.8%であり、その後の死亡例は見られていない。

4. CML

CML20例の5年以上生存例は、1例のみにしか見られていない。しかしながら、この症例も5年以上の寛解持続は得られず死亡している。

5. 小児白血病5年以上生存例の長期予後

小児白血病の年度別長期予後を図7に、5年以上生存例の長期予後を表7に示した。

〔考 按〕

昨年度は本研究班の協力施設を対象に小児白血病長期生存率の検討を行なった。昭和42年から52年までの10年間に728例が治療され、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。ALLの生存率は昭和42年の10.5%から漸増し、52年では34.8%であった。52年の時点では、全ALLのうちの1/3の症例が5年以上生存し、1/4が治癒すると思われた。

今回対象を広げて行なった調査でも、この傾向はほぼ同じであり、さらに1年を加えた昭和53年の全ALLの5年以上生存率は40%を越えている。

一方、ANLLの5年以上生存率は過去10年間5～10%の間と改善が見られない。このANLLの治療成績を向上させることができ、小児白血病の長期生存率を上昇させる鍵となるであろう。

〔結 語〕

1966年から1978年までの12年間に、小児血液研究会に参加する35施設に入院した、小児白血病

表4 研究協力施設

久留米大	山形大
旭川医大	北海道大
獨協大第2	磐城市立病院
長崎大	岐阜大
国立大阪病院	名古屋第一日赤
日本医大	静岡こども病院
金沢大	神戸市民病院
弘前大	信州大
聖路加国際病院	昭和大藤が丘
鳥取大	九州大
聖マリアンナ医大	奈良県立医大
慈恵医大	三重大
国立小児病院(田口)	東京大
九州ガンセンター	岡山大
横浜市立大	国立小児病院(小出)
浜松医大	慶應大
大阪医大	東邦大
京都府立大	

1,840例を対象に、長期生存率の検討を行なった。病型の内訳は、ALL 1,236例(67.2%)、ANLL 548例(29.8%)、CML 20例(1.1%)、不明36例(1.9%)であった(表5)。

1) 全白血病の各年度毎の5年以上生存率は、1966~1971年は10%以下であったが、1972年には20%，1977年には30%以上となってきた。

2) ALLの寛解導入率は1966年は68.1%であったが、1978年には96.3%と上昇した。各年度の5年以上生存率は、1966年の10.6%から漸増し、1978年には47.1%となった。5年以上寛解維持率も、4.3%から30.1%へと急増した。すなわち、1978年の時点では、小児ALLの約半数は5年以上生存し、約30%が治癒すると推測された。この要因としては、頭蓋照射による中枢神経白血病予防療法の寄与が大きい。

3) 全ALLの生存曲線は、5年生存率29.4%，10年生存率18.5%，18年生存率14.5%であった。

4) ANLLの寛解導入率は低く、1966年40.0%，1978年63.2%であった。各年度の5年以上生存率も5~10%と変化はないが、5年以上生存すると再発例は激減する。

5) 全ANLLの生存曲線は、5年生存率6.4%，9年生存率4.8%であり、その後の再発は見られなかった。

6) CMLの長期予後は悪く、20例中1例のみが5年以上生存した。

謝 辞

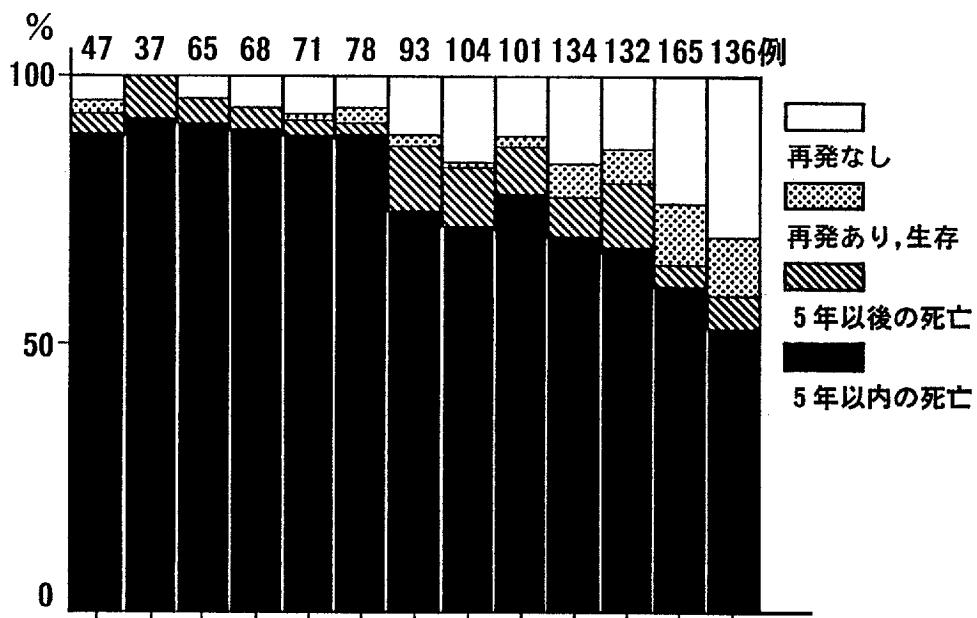
本調査に御協力頂きました諸施設(表4)の方々に深謝する。

表5 病型内訳

		59年度	58年度
分析症例数		1,840	728
I. 病型	ALL	1,236 (67.2)	483 (66.3)
	ANLL	548 (29.8)	224 (30.8)
	CML	20 (1.1)	21 (2.9)
II. 完全寛解導入率(全体)			
	ALL	79.6%	89.9%
	ANLL	58.1%	67.0%
III. 5年以上生存率			
ALL	(1966)	(10.6)	(-)
	1967	8.1	10.5
	1977	38.8	34.8
	(1978)	(47.1)	(-)
ANLL	(1966)	(0.0)	(-)
	1967	0.0	20.0
	1977	10.2	4.8
	(1978)	(5.3)	(-)
IV. 5年以上初回寛解維持率			
ALL	(1966)	(4.3)	(-)
	1967	0.0	5.3
	1977	23.6	25.8
	(1978)	(30.1)	(-)
ANLL	(1966)	(0.0)	(-)
	1967	0.0	0.0
	1977	6.1	4.8
	(1978)	(3.5)	(-)
V. 全症例の5年以上生存率			
ALL		19.6	23.0
ANLL		6.0	4.9

図7 小児白血病の年度別長期予後

ALL (1235例)



ANLL (548例)

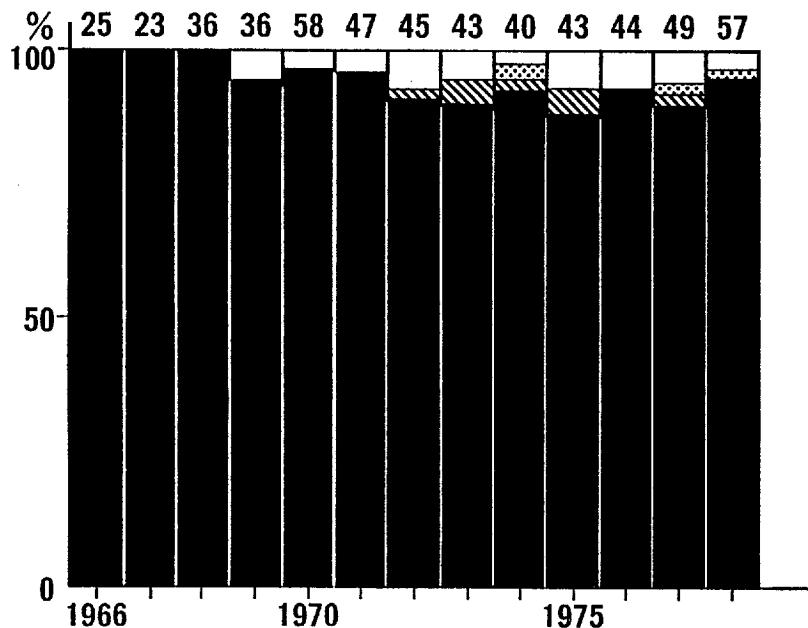


表7 小児白血病5年以上生存例の長期予後*

*CAL20例、不明36例を除く。

年度	病型	症例数	5年以上 生存例	再発の有無		再発部位					長期予後	
				なし	あり	BH	BH+CNS	CNS	性別	その他	生	死
1966	全白血病	79	5	2	3	2				1	3	2
	ALL	47	5	2	3	2				1	3	2
	ANLL	25	0	0	0						0	0
1967	全白血病	64	3	0	3	1		1		1	0	3
	ALL	37	3	0	3	1		1		1	0	3
	ANLL	23	0	0	0						0	0
1968	全白血病	106	7	4	3	2	1				4	3
	ALL	65	6	3	3	2	1				3	3
	ANLL	36	0	0	0						0	0
1969	全白血病	108	9	5	4	1		3			5	4
	ALL	68	7	4	3	1		2			4	3
	ANLL	36	2	1	1			1			1	1
1970	全白血病	136	11	8	3	2		1			9	2
	ALL	71	8	5	3	2		1			6	2
	ANLL	58	2	2	0						2	0
1971	全白血病	131	12	7	5	3		1		1	10	2
	ALL	78	9	5	4	3				1	7	2
	ANLL	47	2	2	0						2	0
1972	全白血病	141	28	13	15	6	7		1	1	15	13
	ALL	93	23	10	13	5	6		1	1	12	11
	ANLL	45	4	3	1		1				3	1
1973	全白血病	156	34	19	15	8	4	1	1	1	21	13
	ALL	104	29	17	12	5	4	1	1	1	18	11
	ANLL	43	4	2	2	2					2	2
1974	全白血病	146	25	12	13	8	2	2	1		15	10
	ALL	101	22	11	11	6	2	2	1		13	9
	ANLL	40	3	1	2	2					2	1
1975	全白血病	179	45	25	20	6	1	7	4	2	33	12
	ALL	134	40	22	18	4	1	7	4	2	30	10
	ANLL	43	5	3	2	2					3	2
1976	全白血病	179	45	21	24	9	2	6	5	2	29	16
	ALL	132	42	18	24	9	2	6	5	2	26	14
	ANLL	44	3	3	0						3	0
1977	全白血病	217	69	42	27	10		12	1	2	62	7
	ALL	165	64	39	25	8		12	1	2	58	6
	ANLL	49	5	3	2	2					4	1
1978	全白血病	197	67	43	24	7	2	9	5	1	59	8
	ALL	136	64	41	23	7	2	9	5		56	8
	ANLL	57	3	2	1					1	3	0
計	ALL	1,840	361	202	159	66	6	53	18	10	216	95
	ANLL	1,236	323	178	145	55	6	50	19	11	237	86
		548	33	22	11	8	2			1	25	8

検索用テキスト OCR(光学的文字符号認識)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〕

小児白血病の治療に total cell kill の理念が導入されたことにより、その治療成績は著しく向上してきている。ALL に対する各グループ・スタディでの成績では、5 年以上生存率は 50~60% とされている。しかしながら、これらの治療成績は、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。

本研究の目的は、本邦における長期生存の実態を明らかにすることにある。この結果をもとに、過去のわが国における小児白血病の治療成績を把握し、今後の治療法の改善に寄与することにある。