

2. 小児急性白血病の中・晩期再発要因

— 全国3年以上生存562例の解析 —

佐々木邦明*¹, 大持 寛*¹, 藤本孟男*¹,
大谷靖世*², 栗谷典量*³

I. 目 的

小児急性白血病の中・晩期再発要因^{4) 5) 6) 7)}を明らかにするため、アンケート調査を行った。

II. 対象と方法

アンケートの対象は、1983年10月1日までに3年以上生存した小児急性白血病とした。全国59施設より614例の回答が寄せられた。614例中データ不備の52例を除外し562例について、中・晩期再発要因を解析した。525例は急性リンパ性白血病(ALL), 37例は急性非リンパ性白血病(ANLL)であった。

コンピューター(NEC 9801M2型)へは、病名、年齢、性、再発の回数、初回寛解期間、生存期間、血液型、PAS染色、FAB分類、アウエル小体、血色素量、白血球数、血小板数、末梢血中の芽球%, 骨髓有核細胞数、骨髓中芽球%, 肝腫大、脾腫大、リンパ節腫大、髄外浸潤、免疫グロブリン値、感染症の有無、出血症状の有無、寛解導入療法遂行率、抗癌剤、中枢神経白血病予防療法、維持療法の方法と遂行率等を含む36因子を入力した。

統計解析にはKaplan-Mier法(K-M法)による生存、寛解期間の算定、generalized Wilcoxonテスト、およびexact probability法等を用いた²⁾。

III. 結 果

1. 3年以上生存例の年代別分布と累積症例数(図1)

ALLの年代別分布は、昭和34~46年(1~10例/年)、昭和47~50年(15~30例/年)、昭和51年(52例)、52年(74例)、53年(79例)、54年(98例)、55年(100例)と、昭和51年以降に3年以上生存例が増加した。累積症例数では昭和34~50年(122例)、昭和51~55年(403例)で、全ALL525例の71%は51年以後の症例であった。

ANLLでは年代別症例数は、昭和39~50年(0~1例/年)、51年(2例)、52年(5例)、53年(7例)、54年(9例)、55年(6例)で、52年以後に症例数が5名以上となっていた。累積症例数では昭和39~51年(10例)、昭和52~55年(27例)で、全ANLL37例の73%は52年以後の症例であった。

2. 3年以上生存の小児急性白血病562例の予後(図2)

ALL525例(観察期間36~299カ月、平均70.7カ月)のKaplan-Mier法(K-M法)による生存率(SV)、完全寛解率(CR)、血液学的寛解率(HR)を図2Aに示した。5年間でSV; 83.6%, CR; 56.4%, HR; 70.7%, 7年間でSV; 69.9%, CR; 52.2%, HR; 63.2%, 9年間でSV; 66.1%, CR; 49.8%, HR; 60.2%であった。9年以後の再発はなく、20年間でSV; 61.5%, CR; 49.8%, HR; 58.4%であった。

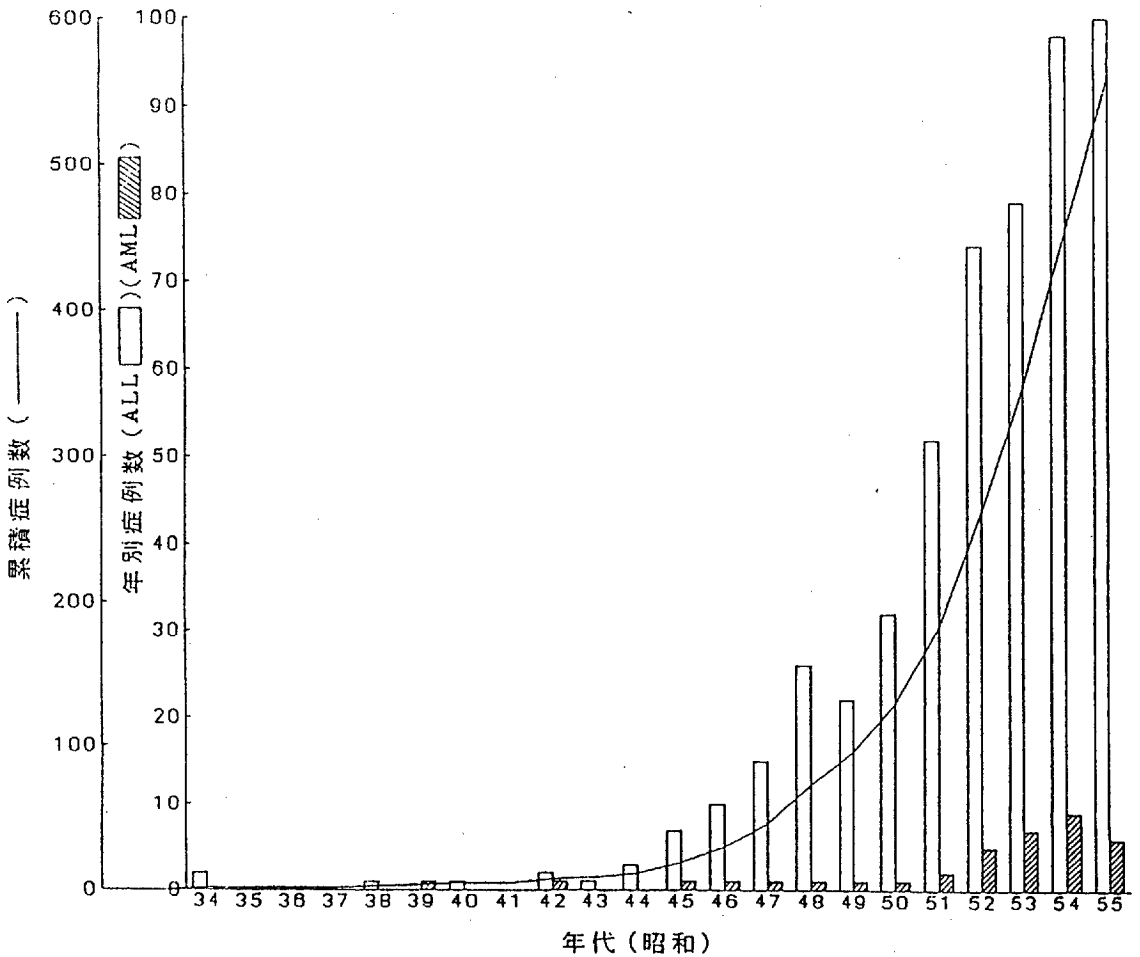
ANLL37例(観察期間36~222カ月、平均74.3

* 1 愛知医科大学小児科学教室

* 2 浜松医科大学薬理学教室

* 3 稲築病院薬剤部

図1 3年以上生存の小児急性白血病の年代別分布と累積例数 (ALL 595例, ANLL 37例)



カ月)では、16年目に再発死亡した1例を省くと、6年以後は再発なくSV;85.0%, CR;68.2%, HR;70.9%であった。

3. 小児急性白血病の中・晩期再発要因の解析

i) 3年間以上完全寛解のALLの血液学的再発要因

ALL 525例中389例(74.1%)が3年以上完全寛解していた(表1)。3年間以上完全寛解例の予後は9~20年間SV;79.1%, CR;67.3%, HR;73.4%であった(図3A)。

中・晩期再発要因は、3年以後に血液学的に再発した63例と、完全寛解が持続中の299例の2群(表1)間で比較分析した。表2の20因子について、

再発率の差をexact probability法で検定し、有意差($p < 0.10$)の生じた因子については、さらにK-M法により血液学的寛解期間を解析した。

3年以後の血液学的再発率に有意差を認めた因子は、①性別[男>女($p < 0.10$)], ②血液型[B>A($p < 0.05$), O>A($p < 0.10$), B+O+AB>A($p < 0.05$)], ③末梢血中芽球%[O>1-50%($p < 0.05$), 50%以上>1-50%($p < 0.10$), O+50%以上>1-50%($p < 0.05$)], ④維持療法の遂行率[50%未満>50%以上($p < 0.10$)], ⑤中枢神経予防療法[未予防群, 髄注群, 放射線照射群>髄注と放射線照射併用群($p < 0.10$)], ⑥治療年代[51年以前>52年以後($p < 0.01$)]であった。6因子のうち⑤の中枢神経予防療法を省い

図2 3年以上生存のALL, ANLLの予後

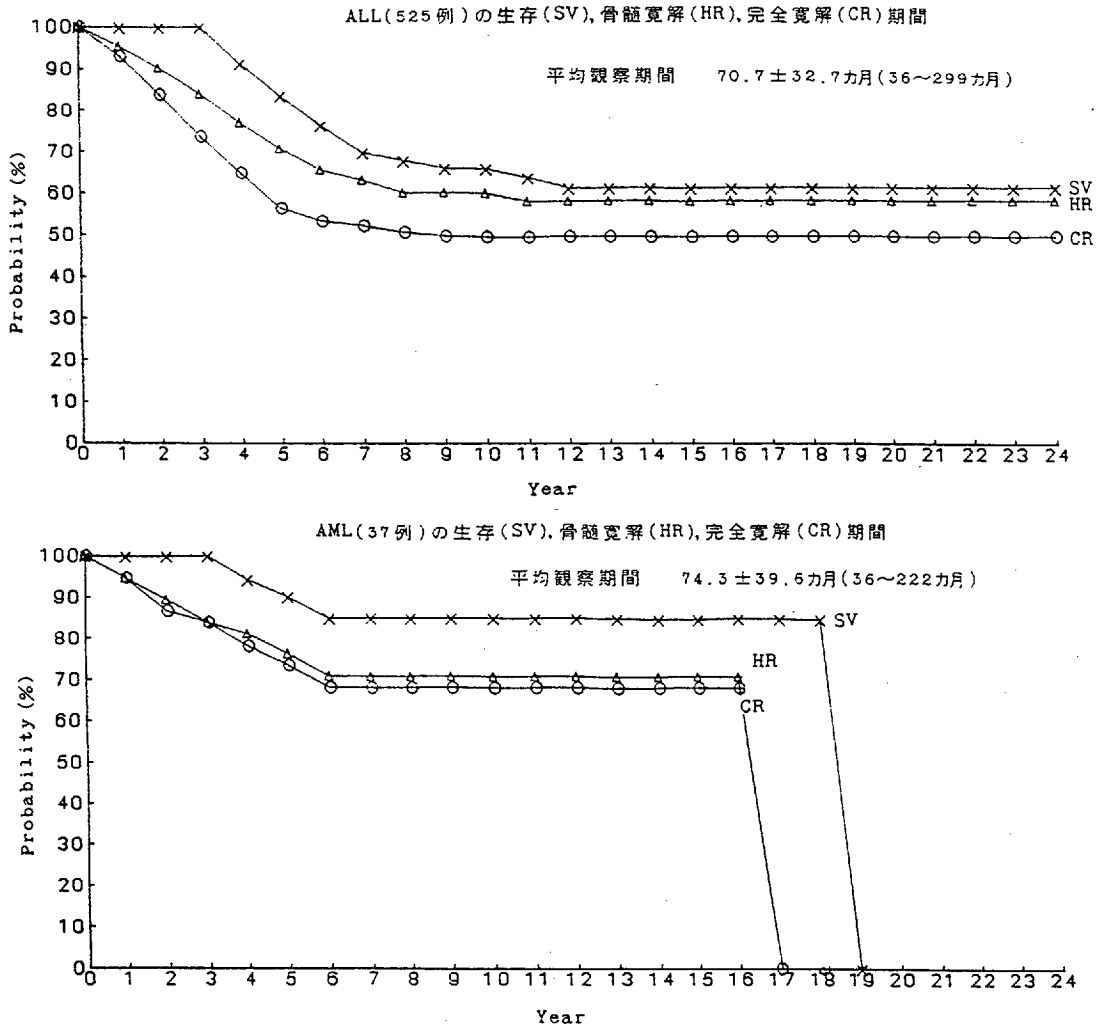


表1 小児急性白血病の中・晩期再発要因の解析

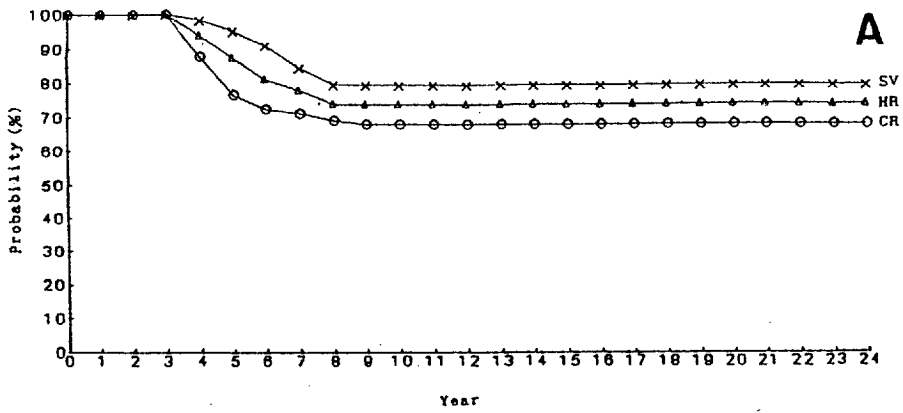
	Relapse by 3-year			Relapse after 3-year			Continuous CR
	Total Relapse	Site of Relapse	Hematol. Relapse	Total Relapse	Site of Relapse	Hematol. Relapse	
ALL (n=525)	136	BM 71 CNS 46 Testis 19	102*	90	BM 43 CNS 30 Testis 17	63**	299
ANLL (n=37)	6	BM 5 CNS 1 Testis 0	5	5	BM 4 CNS 0 Testis 1		26

102* : including BM relapse after CNS relapse(21) and testicular relapse(10).

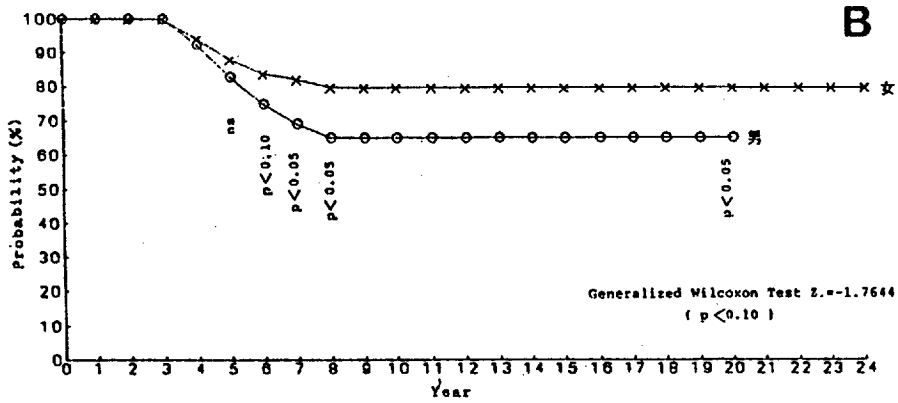
63** : including BM relapse after CNS relapse(10) and testicular relapse(10).

図3 3年間完全寛解のALLのKaplan-Mier法による骨髄再発の解析

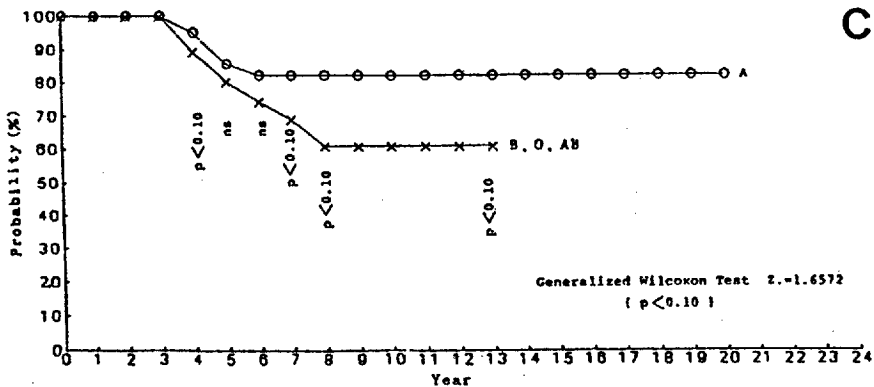
A 3年間完全寛解の全ALL 389例の予後



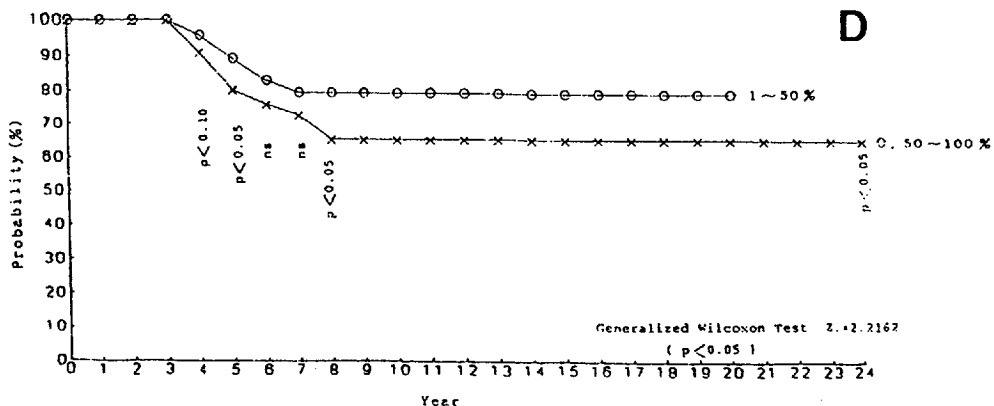
B 性別と骨髄再発



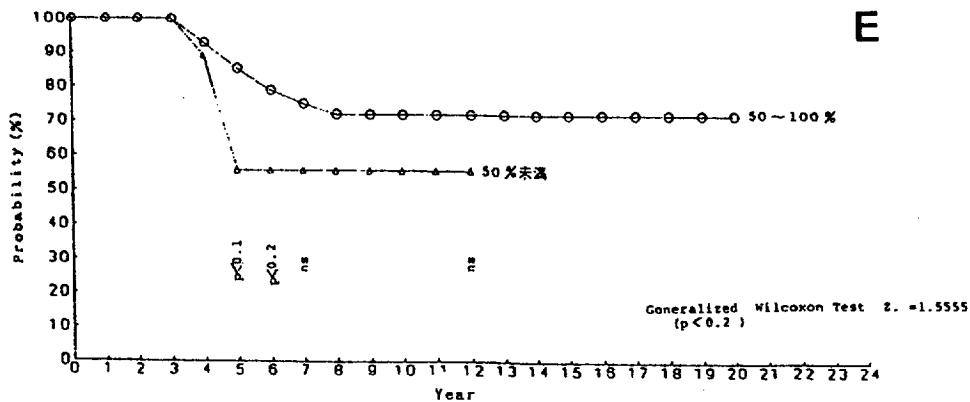
C 血液型と骨髄再発



D 末梢血中の芽球出現率と骨髓移植



E 寛解期治療の遂行率と骨髓再発



F 年代別病例と骨髓再発

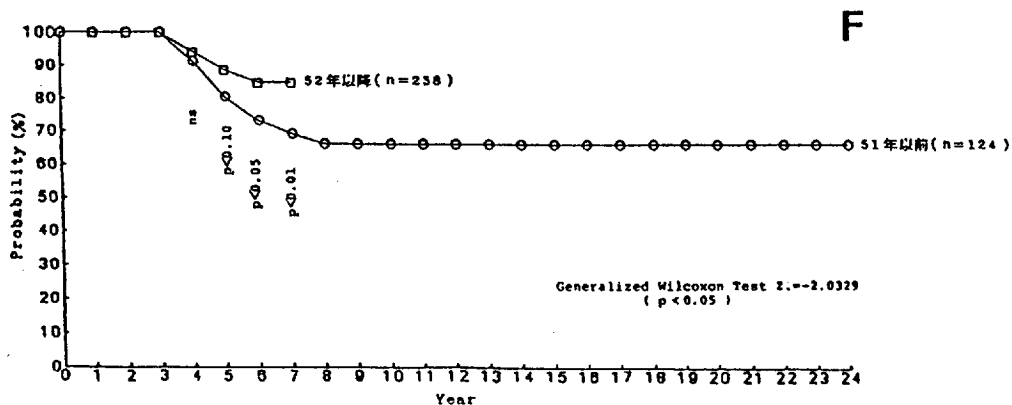


表2 ALLの3年以後の骨髄再発に及ぼす因子 (1)

No. Factor	Category of Factor	Continuous CR (n=299)	Hematol. Relapse (n=63)	% of Relapse	Statistic Analysis
1. Age	<1.0	7	0	0	ns
	1.0-4.0	132	25	15.9	
	4.0-6.0	69	17	19.8	
	6.0-10.0	56	12	17.6	
	≥10.0	32	8	20.0	
2. Sex	male	155	41	20.9] .0701
	female	144	22	13.3	
3. Blood Type	A	101	14	12.1] .0282] .0810] .0267
	B	31	12	27.9	
	O	65	18	21.7	
	AB	26	6	18.8	
4. WBC at Diagnosis (X10 ³ /mm ³)	<5.0	113	25	18.1	ns
	5.0-10.0	76	13	14.6	
	10.0-50.0	93	19	16.9	
	50.0-200.0	5	2	28.5	
	≥200.0	0	0	0	
5. HGB at Diagnosis (g/dl)	<5	44	9	16.9	ns
	5-7	76	18	19.1	
	7-9	83	14	14.4	
	9-11	48	9	15.8	
	≥11	33	7	14.0	
6. Plat. at Diagnosis (X10 ⁴ /mm ³)	<5	104	24	18.7	ns
	5-10	63	15	19.2	
	10-15	38	4	9.5	
	15-20	25	4	13.0	
	≥20	48	10	17.2	
7. % of Blast in Blood	(-)	29	10	25.6] .0460] .0739] .0275
	<50	142	20	12.3	
	≥50	100	26	20.6	
8. % Perform. of Induct. Treatment	<50	1	0	0	ns
	50-80	35	5	12.5	
	≥80	210	44	17.3	
9. % Perform. of Maint. Treatment	<50	6	4	40.0] .0711] .0802
	50-80	58	14	19.4	
	≥80	178	34	16.0	
10. Hepatomegaly (cm)	(-)	79	13	14.1	ns
	<5.0	174	32	15.5	
	≥5.0	27	7	20.6	

た5因子では、K-M法で算定した血液学的寛解率にも有意差(p<0.05~p<0.20)を認めた(図3B~F)。

年齢, 末梢血中白血球数, 血色素量, 血小板数, 寛解導入療法の遂行率, 肝・脾・リンパ節腫大,

PAS染色, FAB分類, 感染症の合併, 出血症状, 維持療法の方法, 免疫グロブリン値の14因子では, 3年以後の再発率に有意差はなかった。

ii) 3年間以上完全寛解のANLLの血液学的再発要因

表2 ALLの3年以後の骨髄再発に及ぼす因子(つづき)

No.	Factor	Category of Factor	Continuous CR (n=299)	Hematol. Relapse (n=63)	% of Relapse	Statistic Analysis
11.	Splenomegaly	(-)	156	31	16.5	ns
		(+)	120	22	15.4	
12.	Lymphadenopathy	(-)	129	24	15.6	ns
		(+)	137	28	17.0	
13.	PAS stain. of Blast	(+)	84	18	17.6	ns
		(-)	36	3	7.7	
14.	FAB Class.	L1	123	22	15.2	ns
		L2	27	8	22.9	
		L3	2	1	33.3	
15.	Infection at Diagnosis	(-)	214	35	14.0	ns
		(+)	63	18	22.2	
16.	Bleeding at Diagnosis	(-)	202	40	16.5	ns
		(+)	79	15	16.0	
17.	CNS Prophylax.	(-)	29	10	25.6] .0536] .0790] .0230
		IT	67	19	22.0	
		IT+RAD	151	29	15.1	
		RAD	10	3	23.0	
18.	Treatment of Mainten.	Continuous	21	7	25.0	ns
		Cont.+Intens.	141	32	18.5	
		Multi-Drug	71	10	12.3	
		Puls High Dose	54	10	15.6	
19.	Immuno-Gl (mean±sd) (mg/dl)	Ig G	1110±383	1075±328	ns	
		Ig M	121±56	146±72		
		Ig A	130±85	140±82		
20.	Historical Date of Treatment	before 1975	64	24	27.3] .0336] .0294] .0042] .0000] .0000
		1976	19	17	47.2	
		1977	45	10	18.1	
		1978	41	5	10.8	
		1979	61	6	8.9	
		1980	69	1	1.4	

表3 ANLLの3年以後骨髄再発症例

Case	Date	Age	Sex	Blood Type	WBC	HGB	Plat	%blast Blood	Induct	Maint	Liv.	Spl.	Lymph	HR Duration	SV
Case 1	^s 39	2.3	male	A	1,200	7.1	13.0×10 ⁴	56%	100%	100%	0	0	0	199mo	222mo
Case 2	^s 42	3.6	male	A	12,000	4.6	2.0×10 ⁴	5.5%	-	-	2cm	0	+	60mo	63mo
Case 3	^s 52	11.9	female	B	5,000	11.2	15.0×10 ⁴	71	50%	-	0	3cm	+	38mo	42mo
Case 4	^s 52	0.3	male	B	86,300	8.4	3.5×10 ⁴	50	100%	100%	0	4cm	0	71mo	80mo

ANLL37例中31例が3年以上完全寛解していた。31例中4例が血液学的に再発し、29例は完全寛解中である(表1)。3年以後に骨髄再発した4例の臨床的特長を表3に示したが、一定の傾向はみられなかった。

IV. ま と め

1) 3年以上生存した小児急性白血病562例を対象として、中・晩期再発要因を解析した。

2) ALLでは、中・晩期再発要因として、i) 性、ii) 血液型、iii) 末梢血中芽球多、iv) 維持療法遂行率、v) 中枢神経白血病予防治療法、vi) 治療年代に統計学的有意差を認めた。体質遺伝学的因子と治療因子が重要と考えられる^{4) 5) 6) 7)}。

3) ALL早期再発の要因である年齢、白血球数、臓器腫大^{1) 3)}では、中・晩期再発率に差がなかった。

4) ANLLでは症例数が少なく、中・晩期再発要因を明らかにできなかった。

§ 文 献

1) 日吉保彦(小児癌・白血病研究グループ):小児急性芽球性白血病の予後因子. 日本血液学会雑誌, 45(6): 1039~1047, 1982.

2) 栗谷典量, 大谷靖世, 日吉保彦, 藤本孟男:小児急性リンパ性白血病における予後因子と生存期間. 臨床薬理, 13: 163~164, 1982.

3) 藤本孟男:急性芽球性白血病のグループ治療研究; 予後因子の解析と今後の治療法開発のあり方. 小児がん, 18: 53~60, 1982.

4) 藤本孟男, 佐々木邦明, 新垣義清:小児急性白血病の治療研究; 3年間の完全寛解後の薬剤中止. 臨床血液, 20: 253~260, 1979.

5) Aur, R.J.A., Simone, J.V., Hustu, H.O., Verzona, M.S., and Pinkel, D.: Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med., 291: 1230-1234, 1974.

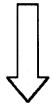
6) Simone, J.V., Aur, R.J.A., Hustu, H.O., Verzona, M.S., and Pinkel, D.: Three to ten years after cessation of therapy in children with leukemia. Cancer, 42: 839-844, 1978.

7) George, S.L., Aur, R.J.A., Mauer, A.M., and Simone, J.V.: A reappraisal of the res-

ts of stopping therapy in childhood leukemia. N. Engl. J. Med., 300: 269-273, 1979.

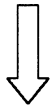
◎参考文献(1983~1984) : 藤本孟男

- 1) 癌と化学療法, 10(6): 1395~1407, 1983.
- 2) Cancer Genetics and Cytogenesis, 9: 181~183, 1983.
- 3) がん治療のあゆみ, 2: 84~92, 1983.
- 4) 医学と薬学, 10(2): 399~410, 1983.
- 5) 臨床血液, 24(9): 1260~1270, 1983.
- 6) 日本癌治療学会誌, 18(4): 889~895, 1983.
- 7) 小児科臨床, 36(12): 2791~2796, 1983.
- 8) 臨床血液, 24(2): 96~103, 1983.
- 9) Biochemical Pharmacology, 32(3): 503-507, 1983.
- 10) Acta. Haemat. Jpn., 47: 206-238, 1984.
- 11) 治療, 66(2): 413-418, 1984.
- 12) J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 19(2): 217, 1984.
- 13) 医学のあゆみ, 128(3): 1012-1018, 1984.
- 14) 癌の臨床, 30(9): 994-1001, 1984.
- 15) 癌と化学療法, 11(8): 1536-1542, 1984.
- 16) Clinical Pharmacokinetic, 9: 335-348, 1984.
- 17) Medical Way, 1(6): 113-117, 1984.
- 18) 臨床血液, 25(8): 1190-1196, 1984.
- 19) 小児科の進歩, 4: 17-29, 1984.
- 20) 癌と化学療法, 11(11): 2414-2419, 1984.
- 21) Oncologia, 11: 72-86, 1984.
- 22) 臨床血液, 25(8): 1209-1217, 1984.
- 23) 臨床血液, 25(6): 819-826, 1984.
- 24) 日児誌, 88(1): 88-93, 1984.
- 25) 日児誌, 88(2): 195-205, 1984.
- 26) 小児内科, 16(2): 218-223, 1984.
- 27) TDM誌, 3(4): 25-29, 1984.
- 28) Proceedings of American Association for Cancer Research, 25: 193, 1984.
- 29) Cancer Chemother. Pharmacol., 13: 9-13, 1984.



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



.まとめ

- 1)3年以上生存した小児急性白血病 562 例を対象として,中・晩期再発要因を解析した。
- 2)ALL では,中・晩期再発要因として,i)性,ii)血液型,iii)末梢血中芽球%,iv)維持療法遂行率,v)中枢神経白血病予防治療法vi)治療年代に統計学的有意差を認めた。体質遺伝学的因子と治療因子が重要と考えられる 4)5)6)7)。
- 3)ALL 早期再発の要因である年齢,白血球数,臓器腫大 1)3)では,中・晩期再発率に差がなかった。
- 4)ANLL では症例数が少なく,中・晩期再発要因を明らかにできなかった。