

## 6. 東京小児白血病研究班の9次案治療成績の検討

青木国雄<sup>\*1</sup>, 浜島信之<sup>\*1</sup>, 水野正一<sup>\*1</sup>,  
勝田信行<sup>\*1</sup>, 山本正生<sup>\*2</sup>, 植田 稔<sup>\*2</sup>,  
月本一郎<sup>\*3</sup>, 伊勢 泰<sup>\*4</sup>, 西村昂三<sup>\*5</sup>

昨年度に引き続き、東京小児白血病グループの9次案の治療成績を示すために、生存曲線による比較ならびにCoxの重回帰型生命表理論による方法で、小児白血病患者の予後を検討した。

### 〔資 料〕

対象は東京小児急性白血病治療共同研究委員会の(TCLSG)小児急性白血病第9次案(1978年7月~1980年12月)治療対象患者92例である。

9次案は9次案の治療成績を比較するために、同研究委員会の8次案治療対象患者226例の生存期間に関する資料<sup>1)</sup>も参照した。

### 〔方 法〕

生存曲線の計算はKaplan-Meier法<sup>2)</sup>を用い、その検定にはGeneralized Wilcoxon Test<sup>3)</sup>を用いた。寛解曲線に対しても同様な方法を用いた。

予後因子の解析のために、CoxのProportional Hazard Model<sup>4)</sup>によるハザード比を計算し、その値の大きさより予後因子の評価を試みた。予後因子としては性、初診時年齢、肝腫、脾腫、白血球数、寛解となった時点での骨髓有核細胞数、芽球百分率、顆粒球系細胞百分率、赤血球系細胞百分率、リンパ球系百分率を用いて解析した。計

算は名古屋大学の大型コンピュータにより、当教室で開発したFORTRONプログラムで行なった。

### 〔結 果〕

9次案による治療患者群(以下、9次案)の生存曲線ならびに寛解曲線を、8次案による治療患者による治療患者(以下、8次案)A群、B群に対比して図1、図2に示した。9次案全体の1年生存率は0.912、3年生存率は0.629、5年生存率は0.484であった。寛解が持続している症例の占める割合は、1年で0.685、3年で0.433、5年で0.275であった。いずれも8次案B群よりは予後良好で、8次案A群と差はなかった。しかし、初診時白血球数が4万以上の症例のみ取り出して生存曲線を計算すると、図3のごとく、9次案は8次案A群より若干良好の傾向がみられた(統計的に有意ではない)。

図4に9次案をI-B群(44例)、II-A群(31例)、II-B群(17例)にわけた生存曲線を示した。I-B群がやや良好で、II-B群は1年から3年までは若干悪い。図5はこれらの群の寛解曲線を示したものである。II-B群は1年目であるが、3年目では3群とも差はなくなる。もっとも症例が少なく、予後因子も完全にそろっていないわけではないので、もう少し症例をふやして検討する必要がある。

予後因子の解析にあたって、まず各要因の相関関係を調べるために、単相関係数を計算し、統計的に有意であったものを相関図として図6に示した。肝腫と脾腫は相関係数が0.64で相関が最も大きい。ついで脾腫と白血球数が大きい、相関

\* 1 名古屋大学医学部予防医学教室

\* 2 日本医科大学小児科教室

\* 3 東邦大学医学部小児科教室

\* 4 国立がんセンター小児科

\* 5 聖路加国際病院小児科

〈別表〉 TCLSG 第9次案の治療概略

(1) 対象

各委員会の属する病院および各委員の関係する病院に発生した急性リンパ性白血病で、未治療のものを原則とする。

(2) 化学療法を選択

個々の症例の臨床症状、白血病細胞の型態などに基いて、各委員が判断する。

(3) 治療計画

1) Choice I-B

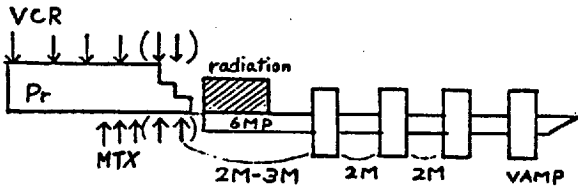
Induction

Choice 1

VCR :  $1.5 \text{ mg/M}^2$  once weekly iv. x 4-6 ( Top dose 2 mg )  
pred :  $60 \text{ mg/M}^2$  daily po.

CNS Leukemia Prophylaxis

MTX  $10 \text{ mg/M}^2$  + hydrocortisone  $15 \text{ mg/M}^2$  iT. x 3-5 after CR.  
Skull Irradiation



under 1 year 1500 rads  
1-2 years 2000 rads  
over 2 years 2400 rads

Consolidation

VAMP + MTX  $10 \text{ mg/M}^2$  iT. q 2M or q 3M

VCR :  $1.5 \text{ mg/M}^2$  iv. x 3( Top dose 2mg)  
MTX :  $15 \text{ mg/M}^2$  iv. x 2 +  $10 \text{ mg/M}^2$  iT. x 1  
6MP :  $60 \text{ mg/M}^2$  po. x 10  
pred. :  $40 \text{ mg/M}^2$  po. x 10

Maintenance

6 MP  $60 \text{ mg/M}^2$  po. daily

2) Choice II-A

Induction

VCR :  $1.5 \text{ mg/M}^2$  once weekly iv. x 4-6 ( Top dose 2 mg )  
pred :  $60 \text{ mg/M}^2$  daily po.  
L-asparaginase  $6000 \text{ u/M}^2$  every other day iv. x 8 - 10

\* L-asparaginase commence at 1 week later  
from the first day of induction therapy

CNS Leukemia Prophylaxis

MTX  $10 \text{ mg/M}^2$  + hydrocortisone  $15 \text{ mg/M}^2$  iT. x 3 - 5 after CR.

Skull Irradiation

under 1 year 1500 rads  
1 - 2 years 2000 rads  
over 2 years 2400 rads

### Consolidation

VEMP for 10 days q 2 M for one year then q 3 M. for 2 years

VCR : 1.5 mg/M<sup>2</sup> iv. x3( Top dose 2 mg )

cyclophosphamide, 150 mg/M<sup>2</sup> iv. x 3

6MP : 60 mg/M<sup>2</sup> po. x 10

pred. : 40 mg/M<sup>2</sup> po. x 10

### Maintenance

6 MP : 60 mg/M<sup>2</sup> po. daily + MTX : 30 mg/M<sup>2</sup> once biweekly iv. iM. or po.

### 3) Choice II - B

#### Induction

VCR : 1.5 mg/M<sup>2</sup> once weekly iv. x 4-6( Top dose 2 mg )

pred : 60 mg/M<sup>2</sup> daily po.

L-asparaginase 6000 u/M<sup>2</sup> every other day iv. x 8 - 10

\* L-asparaginase commence at 1 week later  
from the first day of induction therapy

#### CNS Leukemia Prophylaxis

MTX 10 mg/M<sup>2</sup> + hydrocortisone 15 mg/M<sup>2</sup> it. x 3 - 5 after CR.

#### Skull Irradiation

under 1 year	1500 rads
1 - 2 years	2000 rads
over 2 years	2400 rads

#### Consolidation

VAMP + MTX 10 mg/M<sup>2</sup> iT. q 2M or q 3M

VCR : 1.5 mg/M<sup>2</sup> iv. x 3( Top dose 2mg)

MTX : 15 mg/M<sup>2</sup> iv. x 2 + 10mg/M<sup>2</sup> iT. x 1

6MP : 60 mg/M<sup>2</sup> po. x 10

pred. : 40 mg/M<sup>2</sup> po. x 10

#### Maintenance

6 MP 60 mg/M<sup>2</sup> po. daily

係数は0.34となる。白血球数は脾腫のほかに寛解に入ったあとの骨髄の芽球百分率、リンパ球系百分率と有意な相関があった。年齢は肝腫、脾腫、骨髄の芽球百分率と負の相関を示している。骨髄の顆粒球系、赤血球系、リンパ球系の百分率は合計するとほぼ100%となるため、それぞれが強い負の相関を示しているわけである。

それぞれの要因を、2群にわけて生存曲線を観

察した。結果を図7から図16に示した。初診時年齢、肝腫、脾腫、白血球数については、8次案で分析した折に最も差が明らかとなった境界値を用い、その他の連続量をとる要因については9次案にて同様にして求めた値を境界値とした。初診時年齢、脾腫、白血球数、骨髄有核細胞数では2群で有意の差を示したが、その他の予後要因では差がなかった。各要因は他の要因と相関しているた

め、その要因自体の直接の関連ではない可能性もあるので、データの解釈には注意を要する。

各要因の予後に対する影響力を調べるために、CoxのProportional Hazard Modelによりハザード比を計算した。表1は各変量の良好群を1とした場合の不良群のハザード比である。初診時年齢2～5歳を1とした時のハザード比は2歳未満6歳以上の群で1.96と最も大きかった。ついで初診時白血球数1.84, 顆粒球系細胞百分率1.56, 脾腫1.53の順であった。9次案I群とII群を比較するとII群のほうがハザード比が高くなっていった。

性・年齢を訂正して各要因のハザード比を示したのが表2である。単変量によるハザード比が最も高かった年齢が訂正されると、リンパ球系百分率, 脾腫, 白血球数の順となり, 9次案I群とII群のハザードは1に近づいた。表3は初診時にえられる所見の5要因のみをとりだして、同時に計算したハザード比である。年齢, 脾腫, 白血球数が大きな要因であることがわかる。

重症度を定める一つの試みとして、ハザード比が1.05未満の組合せ, 1.05以上1.50未満の組合せ, 1.50以上の組合せの3群にわけて生存曲線を計算すると、表3にある予後因子を利用した

場合には図17のようになる。即ち、肝腫を除き他の要因はすべて良好群のものが、ハザード比が1.05未満の組合せとなり、年齢が不良群、または脾腫が不良群かつ白血球数が不良群、または脾腫が不良群かつ男が1.50以上の組合せ、残りがその

図1 治療群別生存曲線

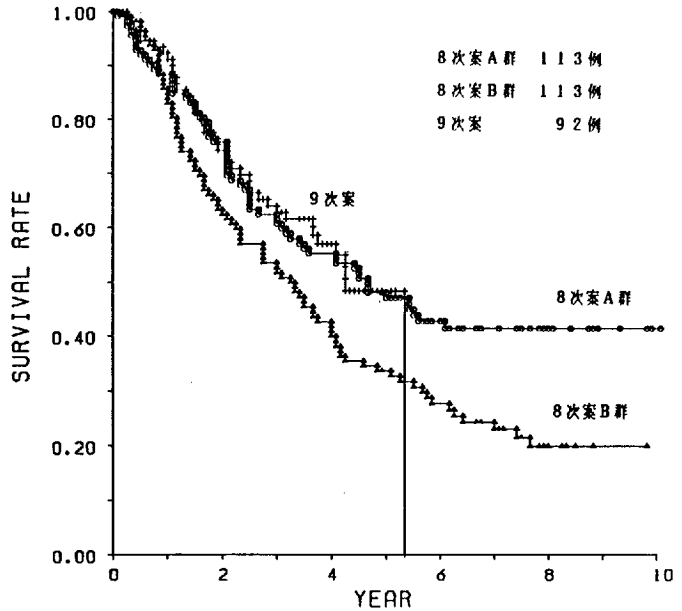
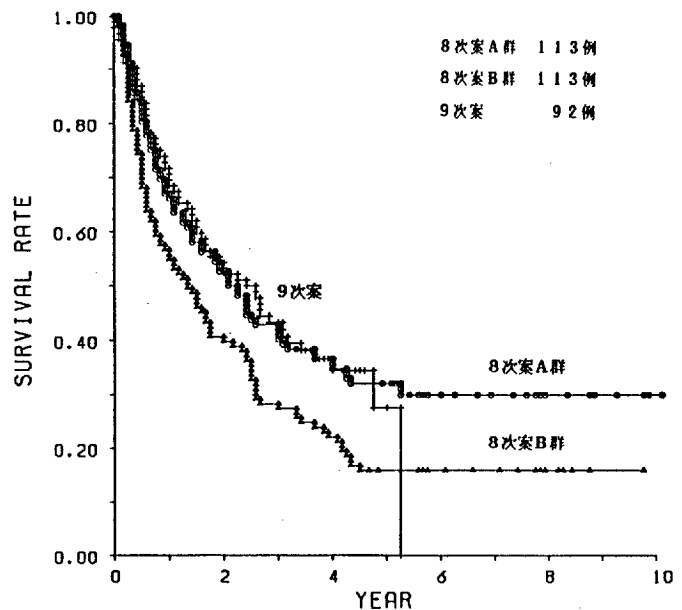


図2 治療群別寛解曲線



他の組合せとなる。この三つの組合せで生存曲線をみると、予後の差が比較的明瞭に識別できた。

図3 初診時白血球数4万以上の患者の治療群別生存曲線

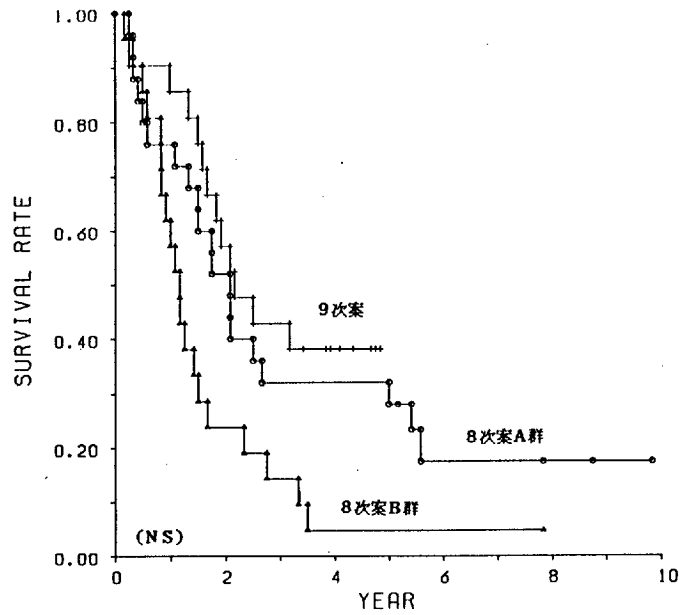


図4 治療群別生存曲線

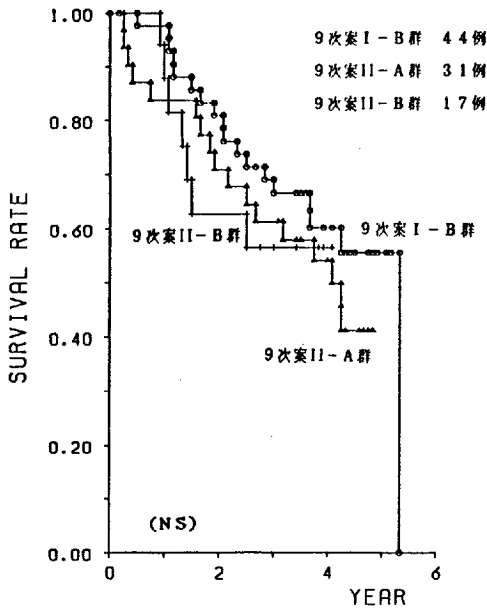


図5 治療群別寛解曲線

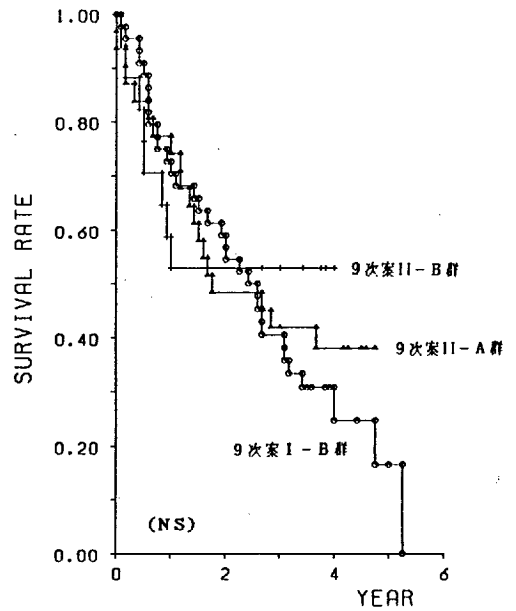
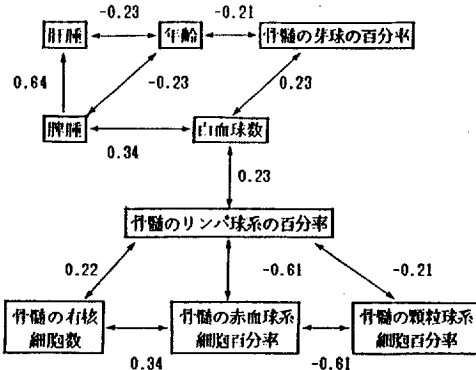


図6 各変数間の相関係数（危険率5%で有意のもの）



骨髄所見は寛解導入後のもの

図7 性別生存率曲線

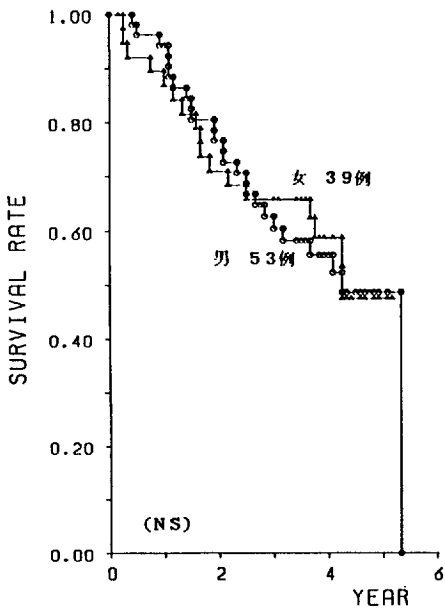


図8 年齢群別生存率曲線

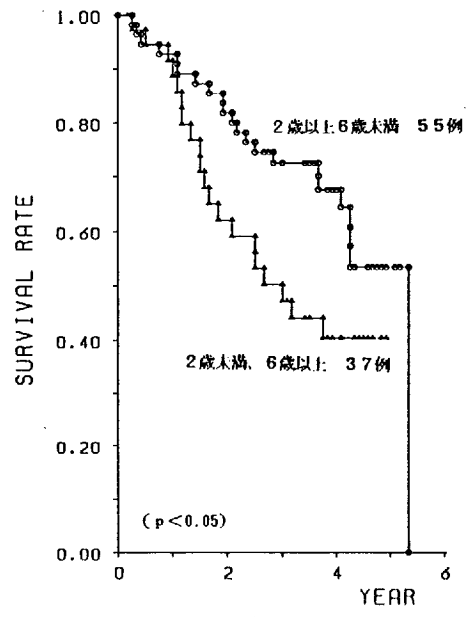


図9 白血球数別生存率曲線

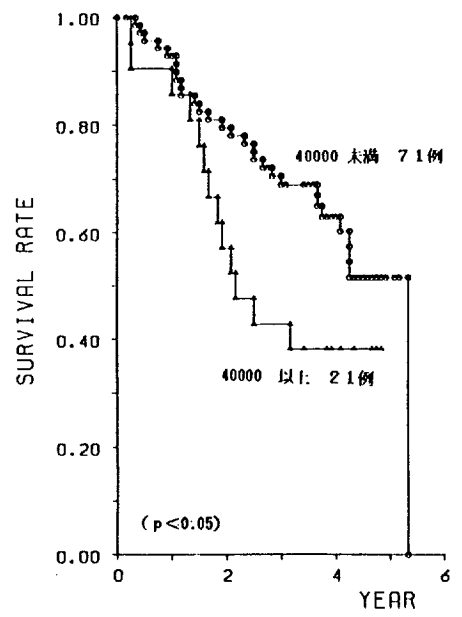


図10 脾腫の大きさ別生存曲線

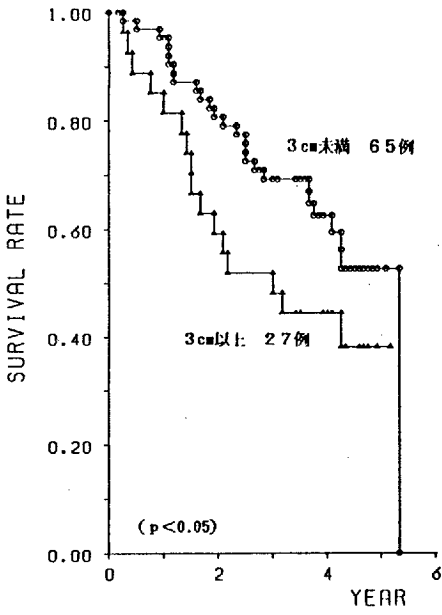


図12 骨髓の有核細胞数別生存曲線

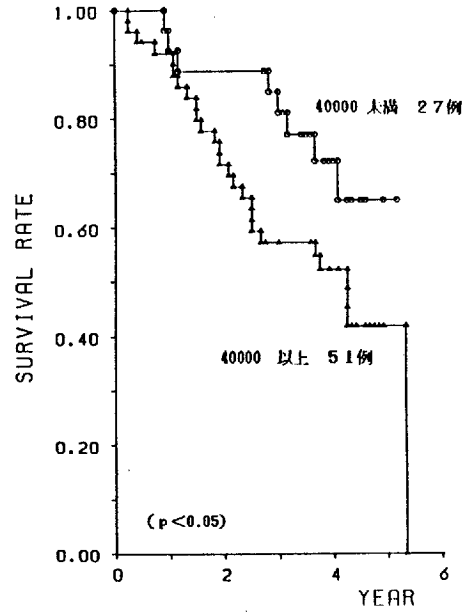


図11 肝腫の大きさ別生存曲線

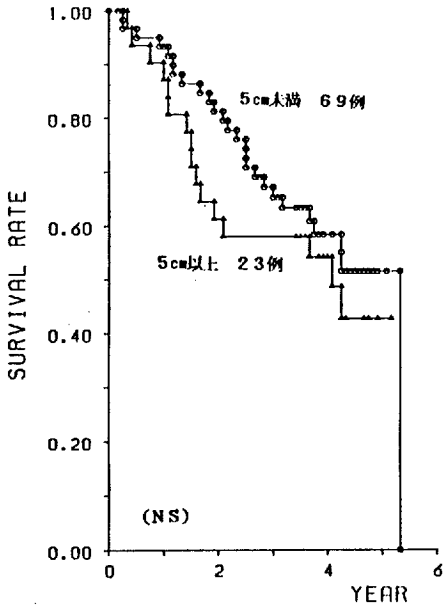


図13 骨髓の赤血球系細胞百分率別生存曲線

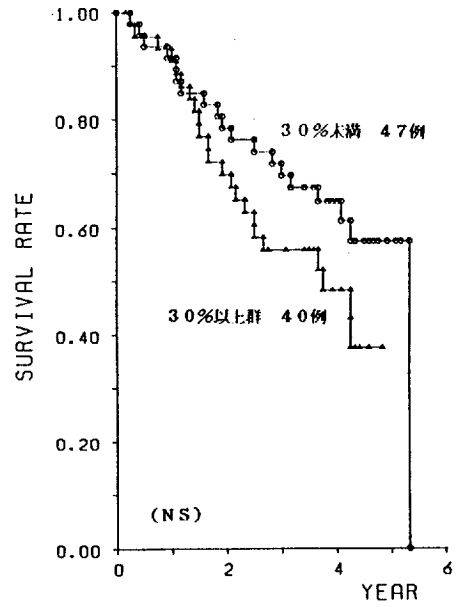


図14 骨髄の顆粒球系細胞百分率別生存曲線

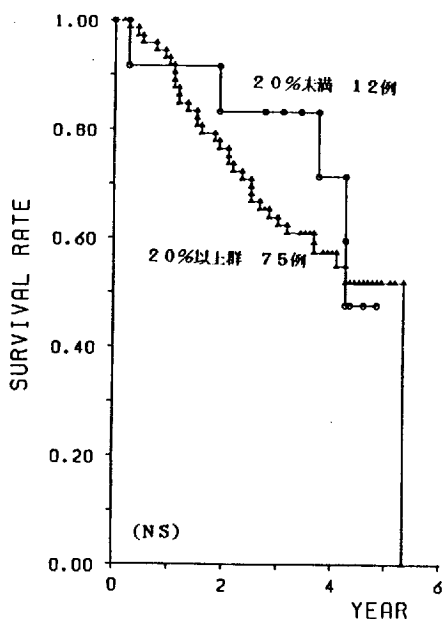


図16 骨髄の芽球細胞百分率別生存曲線

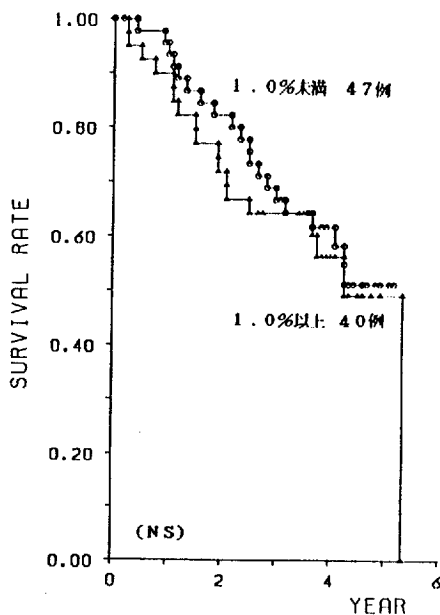
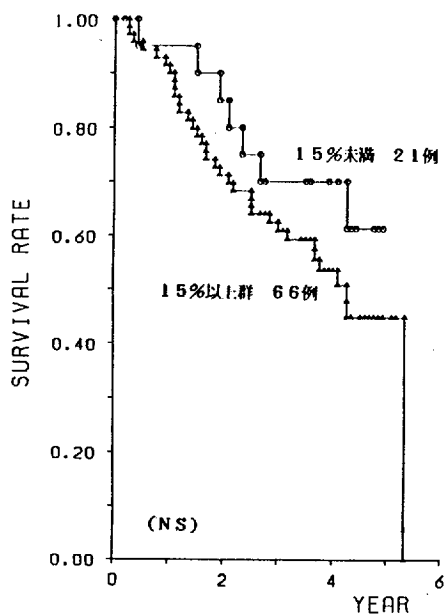


図15 骨髄のリンパ球系細胞百分率別生存曲線



【考 案】

9次案全体の生存曲線は、8次案A群と大きな差はなかったが、白血球数4万以上の症例に限る

と、統計学的には有意ではないものの若干の改善がみられた。白血球数4万未満の症例での検討では、8次案A群との差はなかった。9次案のI-B群は、II-A群、II-B群よりも生存曲線は良好の傾向が観察された。いろいろな要因の組合せハザード比を計算したが、いずれにおいてみてもII-A群、II-B群をあわせたものはI-B群よりもハザード比がわずかながら高かった。寛解曲線では、2年をすぎるとII-B群、II-A群がI-B群よりも良好となっているが、II-B群、II-A群では観察期間が短いこともあり、予後因子による訂正もないので、更に検討する必要がある。

多変量解析より得られた結果の解釈には、いくつかの注意を要する点がある。その一つは各要因間の相関である。ここで用いた要因間には図6のごとき相関があり、結果をみる時にはこれを考慮に入れる必要がある。表3では肝腫のハザード比がほぼ1となり、予後に対する寄与がほとんどないかのように思われるが、肝腫は脾腫と強い正の相関をもつ意義を考えねばならない。肝腫があって脾腫がないという症例は頻度が少なく、あっても



表1 単変量のハザード比

(Coxのモデルによる)

変数	良好群	不良群	ハザード比
年齢	2~5歳	2歳未満, 6歳以上	1.97
性	女	男	1.23
初診時白血球数	40000 未満	40000 以上	1.84
脾腫	3cm未満	3cm以上	1.53
肝腫	5cm未満	5cm以上	1.15
寛解導入時			
赤血球系細胞百分率	0~29%	30%~	1.37
顆粒球系細胞百分率	0~19%	20%~	1.56
リンパ球系細胞百分率	0~14%	15%~	1.46
芽球細胞百分率	0~10%	11%~	1.09
治療方式	9次案 I	9次案 II	1.26

表2 性・年齢訂正後のハザード比

(Coxのモデルによる)

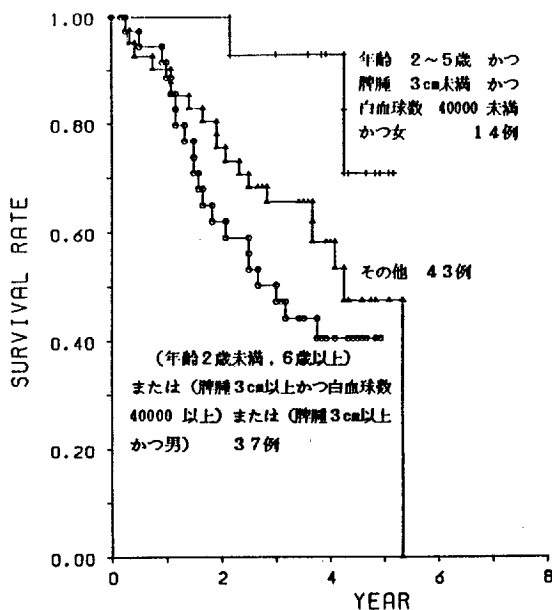
変数	ハザード比
初診時白血球数	1.58
脾腫	1.64
肝腫	1.36
寛解導入後	
赤血球系細胞百分率	1.29
顆粒球系細胞百分率	1.33
リンパ球系細胞百分率	1.74
芽球細胞百分率	1.15
治療方式	1.09

表3 初診時所見を考慮したハザード比

(Coxのモデルによる)

変数	ハザード比
年齢	1.94
性	1.08
初診時白血球数	1.31
脾腫	1.45
肝腫	1.02

図17 予後因子別生存曲線



特殊な例と思われるので、このような場合には検討が必要である。表2で示されるごとく、性・年齢のみで訂正された場合にはハザード比は決して小さいものではなかった。つまり、肝腫の予後に対する寄与は、脾腫により代表されてしまうということであって、肝腫の予後に対する寄与がないとはいきれないのである。その臨床的意義は医学的な立場で説明される必要があるだろう。

この他に、多変量解析では得られた結果を確認することも重要である。多変量解析から計算された重みは概念的な一指標であるので、もとのデータにかえり、その効果の大きさを具体的に評価したほうが安全である。本報告の場合にはハザード比から計算された予後因子の組合せでは、生存曲線に差がでており、重症度のある程度あらわしていることがわかった。しかし、多変量解析より大きな重みがえられた場合にも、該当する症例数が少ない場合には、実際にその効果が反映されない可能性もある。

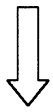
CoxのProportional Hazard Modelによるハザード比の計算の問題点としては、連続変量での境界値の設定がある。ここで用いた境界値は、8次案および9次案での対象で一定の幅で境界値を移動させ、最終的な生存率ならびに有意性を示す統計量を同時にみながら、それらが最大になる点をえらんだ。ハザード比の値は境界値により変化するので、その設定にあたっては、繰り返しの検討と臨床医学的な考慮の上でなされる必要がある。

## § 文 献

- 1) 青木国雄, 浜島信之, 月本一郎, 山本正生, 植田 穰, 伊勢 泰, 西村昂三: 東京小児白血病研究班の8次・9次治療成績. 厚生省心身障害研究報告書—小児慢性疾患の診断・治療・管理に関する研究班昭和58年度研究業績, 東京, 1984.
- 2) Kaplan, E.L., Meier, P.: Nonparametric estimation for incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, **53**: 457-481, 1958.
- 3) Gehan, E.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, **52**: 203-224, 1965.
- 4) Cox, D.R.: Regression models and life tables. *J.R. Stat. Soc. B.*, **34**: 187-220, 1972.



**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



昨年度に引き続き,東京小児白血病グループの9次案の治療成績を示すために,生存曲線による比較ならびに Cox の重回帰型生命表理論による方法で,小児白血病患者の予後を検討した。