

II 小児白血病の治療に関する研究

—昭和60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)
中澤 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)

1. 小児白血病の初回寛解持続率と長期生存率の年次推移

昭和41年の始めから53年末までの全国の36施設を受診した小児(15歳未満)のALL 1,226例, ANLL 584例, 不詳型35例, CML 21例について, 58年末日の時点での, 5年以上の初回寛解持続率, 5年以上の生存率を中心として, 年次的変動の成績をまとめた。

初回寛解5年以上持続は, ALLでは53年度の41/138(29.7%)まで, AMLでは51年度7.0%, 52年度6.1%まで上昇してきている。再発例の5年以上の生存率は, 骨髄再発では1.3%, CNS再発では5%, 性器のみの再発では32.7%であった。

その後の治療成績には著明な進歩が窺われるが, これらの数値は歴史的数値として, 新しい治療による成績の評価基準となり, 治療開始1~2年での成績がこれらに劣るような方法は早期に改善を要するものと思われる。

2. ALL の治療成績と危険因子の分析

ALL をロゼット形成，膜免疫グロブリン，細胞質 μ 鎖，各種のモノクローナル抗体法によって，Common ALL (standard risk 群：初診時白血球2万以下の2～7歳のもの；high risk 群：以上の2条件をみたしていないもの)，T-ALL, B-ALL に分けて，予後を検討した。

その成績では，初回寛解持続率でみると，CALL S 群が2年までは最も良く，2年以降は C ALL H 群と差がなくなり，CALL H 群と T-ALL 群とではどの時点でも差がなく，B-ALL 群が最も悪かった。また，C-ALL には Pre B-ALL が7.1% あったが，この群では12カ月までの再発が多く，また，T-ALL 群では前縦隔腫瘤の有無，年齢差（7歳以下の群と8歳以上の群）は，いずれも予後因子とはなっていないという結果であった。なお，不詳型が7.0% あった。

TCLSG 第10次案（55年～58年）の一部協力者による87例についての初回寛解持続率の成績は，1年87.1%，2年76.5%，3年71.4%，4年66.9%（生存率はそれぞれおよそ5%高い）であった。

治療法別にみると，頭蓋照射18 Gy (IB) 群が最も良い成績であるが，この群は白血球1万以上，血小板4万以下という high risk 因子に多少の偏りがあったが，これを補正してみても，良い成績という判定であった。

IA（24 Gy 照射）群より IB 群の方が良かったことは，頭蓋照射は少なくとも standard risk 群では18 Gy でよいものと考えられた。また，その理由として頭蓋照射が少ない群が系統的治療の遂行率がよいのではないかということが考えられるが，今回はこの点は検討し得なかった。

risk 因子としては，再発のないもの，初診時末梢白血球と芽球，骨髄の芽球，脾腫大，左頸リンパ節腫張の著明なものが risk が多い因子であり，血小板，骨髄リンパ球が多いものは risk が少ない因子として指摘された。

なお，細胞表面マーカーが全例で行なわれるわけではないが，一部の症例では CALLA 陽性率が高いもの，T-cell マーカー陽性率が低いものが予後が悪いということであったが，T-cell マーカーは1.0～10.0% 陽性のものであり，T-cell ALL とは考え難いものであった。

2群間の治療成績を比較する際には，各群での予後因子の偏りが常に問題となるが，多因子を同時に補正して治療効果を見る手法として Cox Proportional Hazard Model が注目されているが，わが国では汎用のプログラムがまだ入手できないので，一般医学研究者が実際に用いることができるような手法で，予後因子を補正する実用的な方法を考案し，TCLSG 第8次案での実例の報告がある。今後の治療効果の比較の際に広く使用され，質の高い報告が行われるようになることが期待される。

ALL で3年以上寛解が続いていたものの，その後の再発は35/139（25.2%）であり，再発の部位は骨髄が60%，中枢神経が25.7%，睾丸が8.6%，骨髄と中枢神経同時が5.7%であった。

再発時期は3～4年目が71.4%，4～5年目が17.1%，5年以降が11.4%，最も遅かつたも

のは72カ月であった。従って、小児の ALL では6年以上初回寛解が続いているものは、治癒と見做し得るように思われる。

中・晩期再発の予後因子は初期再発のそれとは無関係であり、中・晩期再発は初診時血小板10万以下のものと、男性とにおこり易いという成績であった。

MTX 問題大量静注を強化あるいは維持療法に加えた群では、経口維持療法に比べて、3年以降の髄外再発が少なかった。また、中枢神経白血病予防療法と多剤併用による維持療法との併用群では、5年以降の再発率が減少しているという成績であった。

治療は3年以上続けても、再発率は少なくならず、後期(2-3年目)に MTX 大量療法による強化療法を行なっても、晩期再発は減少していなかった。

以上の成績は、白血病の治療は開始3年以内に白血病細胞の撲滅をはかるような方式を考えなければならぬという、極めて重要な示唆が与えられているように思われる。

中枢神経白血病の予防療法の成績としては、CCLSG の成績は CNS 合併率は頭蓋照射群では26/257 (10.1%)、MTX 12 mg/m² と Hydrocortisone 30 mg/m² との髄注3回群では22/71 (31.0%)、HMTX (1)群 (MTX 1,000 mg/m² 静注3回) では9/31 (29.0%)、HMTX (2)群 (MTX 50~200 mg/kg 計6回) では16/69 (27.5%) であり、標準リスク群に限ってみても頭蓋照射群の22.5% (CNS free survival 83.0±4.4%, 10年間) は、髄注群の41.7% (51.2±9.7%, 10年間)、HMT (1)群の35.3% (16.9±15.0%, 4年間) より少なくない合併率であった。

しかし、伊勢・鞭らの成績では、MTX 150 または 500 mg/m² の静注と MTX 15 mg/m² 髄注との併用だけで、頭蓋照射による予防療法を行なわなくても、CNS 合併率や寛解持続期間が、従来の頭蓋照射を行なったものに決して劣らないことを示唆している成績と思われる。

睾丸白血病は種々の病期におこり得るが、今後の重要な課題は、治療の比較的後期と終了後におこってくるものについての対策である。

MTX の大量 (1,500 mg/m²) ないし中等量 (500 mg/m²) の静脈内投与が予防に有効であること、晩期睾丸再発例では半数近くに骨髄や中枢神経の再発がおこるので、睾丸への治療とともに系統的化学療法が必要であるという成績である。

睾丸の精母細胞形成状況を指標として検討した成績では、形成障害が著明な症例の7%近くは cyclophosphamide (CP) が使用されており、治療終了後5~7年後も障害が残存しているものがあり、低年齢群ほど著明であったが、CP の間歇投与群では著明でなかった。性腺内分泌機能には重篤な障害を認めていない。

3. ANLL の分類と治療効果

ANLL については先ず分類法が問題であるが、3年間に蒐集した標本について、FAB 分類による方法について検討したところ、年次とともに診断委員の一致率が向上して、最近は90%以上の一致率をみるようになった。

しかし、May-Giemsa, Wright 染色所見だけでは、M₂, M₄, M₅ の正確な診断は困難なこと

も多く、この鑑別のためには Peroxidase 反応、Non-specific Esterase(NSF) と NaF 阻害試験法が、ルーチンに加えなければならないという結論を得た。

M₂ が 41.0%、M₁ が 21.3%で、この両型で60%強という頻度であった。

M₂ は頻度が高く、骨髄細胞も多形性であり、type 2 blast が多い M₂ では M₁ との区別が問題となるが、土田らは M₂ では promyelocyte が 5~35%あること、promyelocyte が 30%をこえている M₂ では、M₃ との鑑別上 type 2 blast と promyelocyte との区別が問題になるが、N/C 比が大であるにかかわらず、顆粒が多数ある芽球を何れに含めるかが問題であると指摘している。M₂ と M₄ との鑑別は NSE 所見が大切である。分類上の参考になるところが大きいものと思う。

NSE は pH が酸性にかたむいていると、リンパ球系細胞も、性状は異なるが、陽性になることが知られているが、common ALL の一例で α -N, butyrate Esterase が顆粒だけ陽性で、NAF で阻害されないものがあつた。

また、biphenotypic leukemia というのが注目されてきているが、広義には、(1)二つの異なった白血病型細胞が混在しているもの、(2)再発の時に異なった白血病型に変化しているもの、(3)一つの白血病細胞が異質の性状を備えたもの (hybrid leukemia)、の三つがある。検討したもののうち M₃ と Monocyte series の性状を具備した症例、M₂ に直径 3~5 μ m の巨大な好酸性顆粒を有する pseudo-Chédiak-Higashi 顆粒を呈したる症例がふくまれていた。

臨床的に重要なことは、ANLL の分類による治療薬剤の選択の問題である。蒐集し得た標本の症例の予後を検討したところ、なお症例数が少なく、治療法も純粹に単一のものではないが、最近では ANLL では寛解持続率は 80%に達しており、Anthracycline と Ara-C の両者をふくむ治療法が優れており、また生存率は M₄、M₅、次いで M₂ が高く、M₄、M₅ では中枢神経合併率が高いという傾向がみられているが、今後検討の余地が多いものと思う。

4. 感染症の対策

小児白血病の細菌感染症の予防としては、Total antimicrobial modulation (TAM) による方法 (Chemoprophylaxis として主に Polymixin B, Fungison, Kanamycin の併用) と、主として嫌気性菌の colonization resistance を利用する selective antimicrobial modulation (SAM) による法 (主として ST 合剤と Fungison の併用) との、細菌・真菌感染予防効果を、歴史的な非使用群を対照として比較検討した。TAM 群、SAM 群ともに対照群に比べて感染予防の明らかな効果が認められたが、TAM 群と SAM 群との差異はなお明らかでなかった。服用の受容性や cost-benefit の点からは SAM 群の実用性が高いように考えられた。

合併するウイルス感染症としては、重篤化する水痘・麻疹・CMV によるものと、罹患すると白血病の化学療法スケジュールの変更を余儀なくされる風疹・ムンプスなどの二つの場合がある。

白血病患児が水痘に感染すると、インターフェロン、Natural Killer, Antibody dependent cell cytotoxicity 活性度の上昇が遅れ、液性抗体反応も悪く、このため重篤化するものと考えら

れた。

また、水痘については、寛解期のもので、PPD, DNCB, PHA 皮内反応で二つ以上陽性のも
のという接種基準に従って水痘ワクチンの接種をうけたものでは、抗体陽性率は94.5%に認めら
れた。

白血病患児の抗体保有率は、麻疹では2歳以上のもので90%以上あったが、水痘では白血病に
4～5歳で罹患していても40%、ムンプスでは4～5歳で55%、風疹で2～5歳で60%、CMV
は2～5歳で50%程度であり、麻疹以外の疾患は予防対策を実施する必要があるものと考えられ
る。

骨髄移植後にはGVH反応とともに間質性肺炎、特に最近ではCMVによる肺炎が、重篤な合併
症として注目されている。この予防法としては高抗体価の γ -グロブリンの投与と、移植後の成
分輸血、殊に血小板輸血にCMV陰性者から得られたものを使用することが有力な手段とされ
ている。

CMV抗体陰性者の率を検討してみたところ、わが国では18～20歳、21～23歳未満ではそれ
ぞれ36.7%、31.3%で、23歳以上のものでは急に増加するので、血小板輸血の推定必要量を確保
するためには、23歳以下のものを30～40名検査することが必要であるという概算成績が得られた。

5. 白血病に合併する脳炎・脳症

中枢神経予防療法の副反応のなかで最も重篤なものは白質脳症であるが、最近ではウイルス感染
による特殊な型の immunosuppressive encephalitis が注目されてきている。

これらの実態について調査したところ、二次報告例では白質脳症と考えられたものはすべて中
枢神経白血病を合併していたものであり、またすべて頭蓋照射をうけたものであった。また10%
余に immunosuppressive encephalitis と考えられる症例がふくまれていた。

6. 後障害としての甲状腺機能

白血病の中枢神経予防療法として頭蓋照射を行なったものの甲状腺機能を検討したところ、照
射3年後に非照射群と比べ正常範囲内の値ではあったが、 T_4 はむしろ高値であり、腺組織から
漏出されていることを推測させる成績であった。

7. 心理面についてのアプローチ

心身医学的問題としては、白血病患児と親に対する care と、ターミナル care については医師
・看護婦をふくめて、研究成績と問題点が述べられており、今後治療に実際にどう応用してい
かという点で参考になるところが大きいが、患児への病名告知については、担当研究者に全く対
立した意見がある。

8. 骨髄移植による治療

小児白血病の治療としてわが国で骨髄移植を受けたものの昭和60年6月までの成績は、ALL 47例中17例が生存（うち4例は既に再発）、ANLL 26例中16例が生存（うち1例は既に再発）、CML 4例中3例が生存（うち1例は既に再発）であった。

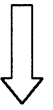
また、HLA 適合の同胞からの骨髄移植による治療では、2年の disease free survival は ALL で28%、AML で66%であった。骨髄移植も現状では適正な適応のもとでは、かなり有力な治療法と考えられる。

9. その他

この研究班の成果を基として「白血病の子供の両親のために」というハンドブックの原案を作成した。



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



小児白血病の治療に関する研究

- 1.小児白血病の初回寛解持続率と長期生存率の年次推移
- 2.ALL の治療成績と危険因子の分析
- 3.ANLL の分類と治療効果
- 4.感染症の対策
- 5.白血病に合併する脳炎・脳症
- 6.後障害としての甲状腺機能
- 7.心理面についてのアプローチ
- 8.骨髄移植による治療