

3. 小児白血病の治療成績と予後成因子の推計学的検討

研究協力者 青木国雄*1
共同研究者 水野正一*1, 浜島信之*1, 佐々木隆一郎*1
資 料 山本正生*2, 田口信行*2, 松山秀介*2,
赤羽太郎*2, 赤塚順一*2, 中澤眞平*2,
河 敬生*3, 辻野儀一*4

〔研究目的〕

東京小児白血病研究グループ (TCLSG) の会員が治療した小児白血病患者のうち、第10次案による治療成績を資料に、生存期間、寛解状態、予後因子などを推計学的に検討した。別に大阪小児白血病治療研究グループでの治療例についても検討し、予後因子について比較をした。

〔資料および研究方法〕

1. 東京小児白血病：

資料は前記の TCLSG の会員が1980～1983年の4年間に治療した96例で、男52, 女, 44で男が少し多い。参加施設は表1のごとく7施設で、慶應大学と横浜市大の症例が若干多い。治療開始年は、1981～83年が97.9%である。治療方式は第10次案でp95～99の図のようである。初診時の年齢が2～7歳で、白血球数が2万以下の二条件を同時にそなえたものを standard risk 群とし、Regimen I によって、それ以外のものを high risk 群として Regimen II によって治療した。

Regimen I が43, II が53例で、I の Arm A がやや例数が少ない。年齢分布は表1-Cのようで2～3歳と5～7歳が多い。治療による寛解導入は87, 90.6%で、非導入7 (6.3%), 追跡不能2,

寛解後再発したものは26 (29.8%) であった。最終観察時は1985年であるが、死亡は総計22, 寛解で再発なしの死亡率は2/59 (3.4%), 再発ありでは14/26 (53.8%) であった。非導入群では6/7 (85.7%) であり、この中1例は寛解後すぐ死亡したのでこの群に一応入れたが、これを除けば5/6 (83.3%) で、やはり80%をこす高率であった。

パラメーターとしては、身長、体重、体表面積、生年、血液像としては赤血球、Hb、ヘマトクリット、血小板、白血球数、Blasts (%), Bands + Polys (%), リンパ球 (%), 骨髄像では有核細胞数、Blasts (%), 芽球の染色所見のPAS陽性か否か、免疫グロブリン IgG, IgA, IgM, 肝、脾の腫大、リンパ筋腫大 (頸部左右, 腋下左右, 鼠蹊部左右), 発熱, 出血の有無などである。

解析法は Cox regression method を用い一要因分析を、生存期間及び寛解期間のそれぞれを指標として行なった。重要と思われる予後因子については多要因分析も行なった。

〔結 果〕

表2は、生存期間あるいは寛解維持期間を指標とした各要因の関連の強さを Likelihood Ratio χ^2 にてあらわした。生存期間と相関の大きい要因は寛解後の再発の有無, Regimen の I, II 別, 血液中の Blast % , PAS 染色に染まらない頻度, 肝臓腫大の有無であった。

一方、寛解維持期間を縮める (再発または死亡

*1 名古屋大学医学部予防医学教室

*2 東京小児白血病研究グループ

*3 大阪大学医学部小児科学教室

*4 大阪小児白血病治療グループ

表1 東京の小児白血病例

a) 施設	人	%
日本医大	11	11.5
国立小児	10	10.4
信州大	12	12.5
東邦大	9	9.4
慈恵医大	13	13.5
横浜市大	18	18.8
慶應大	23	24.0

b) Regimen	I-II	%
I	43	44.8
Arm A	17	17.7
Arm B	26	27.1
II	53	55.2
Arm A	29	30.2
Arm B	24	25.0

c) 年齢		%
0歳	1	1.0
1	7	7.3
2	13	13.5
3	14	14.6
4	7	7.3
5	14	14.6
6	6	6.3
7	10	10.4
8	7	7.3
9	1	1.0
10	4	4.2
11	7	7.3
12	3	3.1
13	1	1.0
14	1	1.1

d) Platelets	万	%
0.0~	20	20.8
2.5~	20	20.8
5.0~	13	13.5
7.5~	6	6.3
10.0~	9	9.4
12.5~	7	7.3
15.0~	6	6.3
17.5~	3	3.1
20.0~	6	6.3
25.0~	1	1.0
30.0~	3	3.1
不明	2	2.1

e) WBC	万	%
0.0~	33	34.4
0.5~	22	22.9
1.0~	8	8.3
1.5~	3	3.1
2.0~	6	6.3
2.5~	6	6.3
3.0~	3	3.1
3.5~	3	3.1
4.0~	2	2.1
5.0~	8	8.3
不明	2	2.1

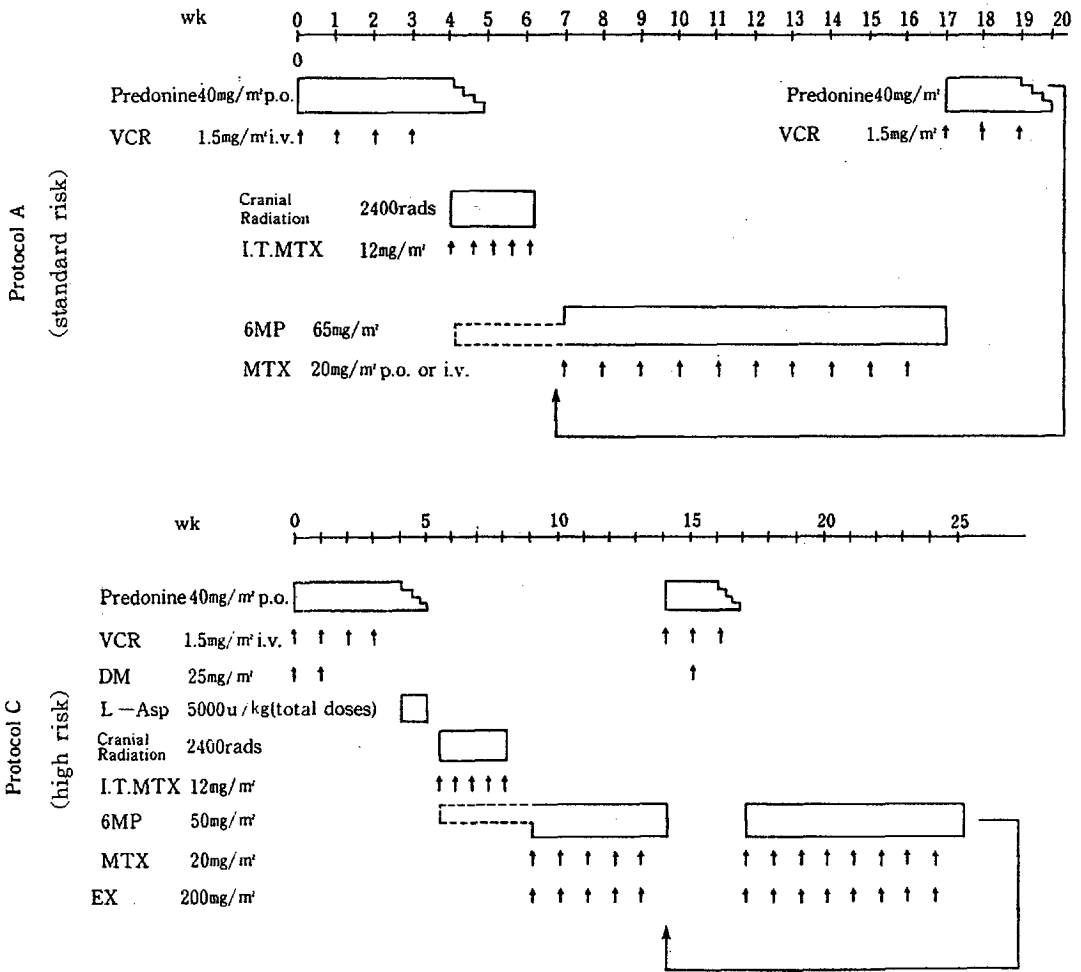
f) Blasts	%	末梢	%
0%~	25	26.0	
20~	17	17.7	
40~	13	13.5	
60~	11	11.5	
80~	20	20.8	
不明	10	10.4	

骨髓像		
g) Blasts (%)		%
0.0~	7	7.3
70.0~	7	7.3
80.0~	14	14.6
90.0~	14	14.6
95.0~	24	25.0
97.5~	23	24.0
未記入	7	7.3

脾臓肥大		
h) cm below	LCM	%
0	59	61.5
0.1~	7	7.3
2.0~	13	13.5
4.0~	9	9.4
6.0~	8	8.3

に関連する) リスクは血小板と負の、白血球数、Blasts %と正の相関、骨髓像では Blasts %と正の、リンパ球と負の相関、marker では CALLA と正の相関、T-cell と負の相関、脾腫および左頸部リンパ筋腫大と正の相関があった。第9次案までの成績から考え、寛解維持期間を指標として方が予後因子を検討する上に有利と考えた。なお、血小板、白血球数、Blasts (%), 骨髓像 Blasts (%), 脾腫の大きさの分布を表1d~hに示した。

ここで生存曲線と寛解曲線を見ると図1, 2のようであり類似しているが、後者の方が5%前後早めに低下し、再発があったことを示している。図3と4は治療法別の生存率曲線を示している。Regimen Iの対象はIIより5%水準で有意に良好であり、IA, IB, IIA, IIB別では、IBが最も良好で、IA, IIA, IIBのいずれにも有意義を示した。しかし、IAとIIA, IAとIIB, IIAとIIBの間では有意差はなかった。寛解維持



図A Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia

期間で見ると I B の良好なことがさらに明らかに示されている (図 5)。

予後因子を検討するため、表 1 の有意な要因について多変量解析を試みると、寛解維持期を指標とすると、初診時白血球数 1 万以上と 1 万未満で最もよく再発率と関連があった。そこで、白血球数 1 万で分けしてみると、他の因子として血小板のみが関連を示した。血小板数は 4 万未満と以上に区分して Cox の hazard ratio (HR) を計算すると、式 1 のようになる。この式の意味は白血球数が 1 万未満の risk を 1.0 とすると、1 万以上では 3.34 倍高いということで、寛解維持期間でいえば $1/3.34$ 、約 $1/3$ 位に短くなるということである。血小板数は 4 万以上を 1.0 とすると、4 万未

満の risk は 2.93 倍、寛解維持期間でいえば $1/2.93$ となる。もし症例が白血球数 1 万以上、血小板 4 万以下であれば $3.34 \times 2.93 = 10$ で、risk は 10 倍、寛解維持期間は 10 分の 1 となることを示している。そこで表 3 のように G 1 から G 4 までの 4 群に分けて、例数、生存数、寛解導入、再発率をみると G 1 に比べ G 4 は再発率が 6 倍近くなっていることが分かる。これを寛解維持曲線でみたのが図 6 である。G 1 は極めてよい経過をとることが示される反面、G 4 の予後はよくない。

ここで、最初の 10 次案の治療法別に再発率、白血球数 1 万以上、血小板数 4 万未満の率をみると表 4 のようになる。例数は各群とも大差ないが、I B では白血球、血小板ともに不利な症例が少な

表2 生存期間、寛解維持期間と各因子との関連単因子分析 (Cox regression method)

	生存期間 riskの方向		寛解維持期間 riskの方向	
	人	LR x 2	人	LR x 2
性 1-男、2-女	94	- 0.22	87	- 0.65
年齢	94	+ 0.04	86	+ 0.19
体重	74	- 0.01	67	+ 0.01
身長	74	+ 0.53	67	+ 1.22
体表面積	62	+ 0.06	58	+ 0.56
受診までの期間	62	+ 0.03	55	+ 3.10
治療年度	94	- 1.19	87	- 6.70
★Regimen I-II	94	+ 6.04*	87	+ 2.75
★再発 1-なし2-あり	87	+ 26.47***		
血液像 (末梢)				
RBC	59	+ 0.04	53	- 0.26
Hemoglobin	90	- 0.39	84	- 0.15
Hematocrit	72	- 0.01	66	+ 0.00
☆Platelets	92	- 0.30	85	- 5.45*
★WBC	94	+ 3.30+	85	+ 5.48*
NRBC 100WBC	11	+ 0.58	11	- 0.10
☆Blasts	82	+ 1.01	75	+ 4.68*
Bands + Polys	94	+ 0.24	56	- 0.19
Lymphocytes	65	- 0.17	60	- 3.10+
Monocytes	21	- 2.46	19	- 1.80
血液像 (骨髄)				
有核細胞数	46	+ 1.62	41	- 0.59
★Blasts	87	+ 3.39*	80	+ 9.36**
☆Lymphocytes	54	- 1.02	49	- 3.86*
Granulocytes	52	- 1.35	47	- 3.39+
☆PAS染色	54	- 7.96**	50	- 1.40
免疫グロブリン G	65	+ 0.44	58	- 0.55
免疫グロブリン A	63	- 1.47	57	- 0.59
免疫グロブリン M	64	- 0.14	57	- 0.87
骨髄芽球マーカー				
CALL	18	- 0.59	17	+ 6.06*
T-Cells	32	- 1.29	32	- 6.50*
B-Cells	22	- 0.27	22	- 0.62
診断時所見				
★肝臓腫大	94	+ 3.86*	87	+ 2.00
★脾臓腫大	94	+ 0.25	87	+ 3.99*
リンパ節腫大	94	+ 1.14	87	+ 1.51
★ Cerv. [右左右左]	94	+ 3.61+	87	+ 4.63*
Ax. [右左右左]	94	+ 0.01	87	+ 0.95
Ing. [右左右左]	94	+ 0.38	87	+ 1.40
	94	+ 0.03	87	- 0.04
	94	+ 0.03	87	+ 0.15
発熱	94	- 0.96	87	- 1.98
出血	94	+ 0.06	87	- 0.49

LR x 2 ; likelihood ratio x 2

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 (+ p < 0.1)

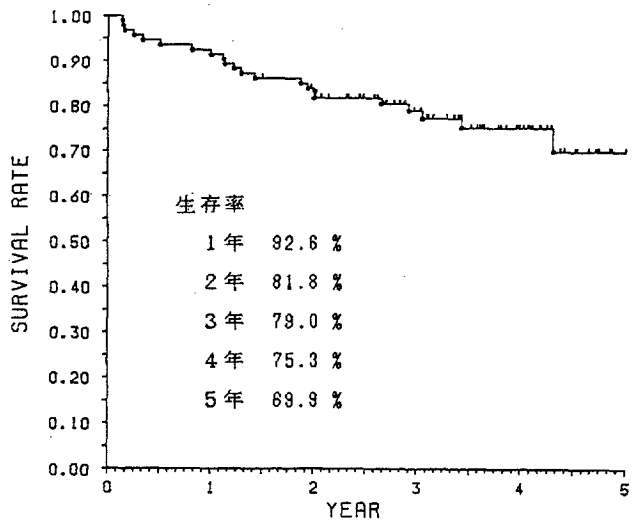


図1 期間別生存率 (N=94)

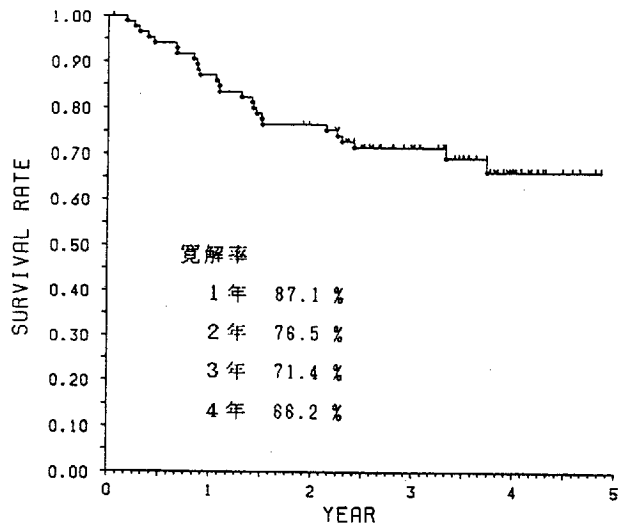


图2 期間別寛解維持率 (N=87)

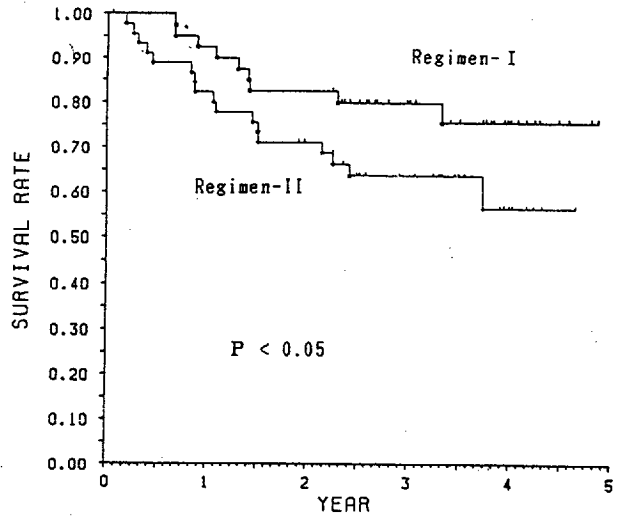


图3 治療法 (risk) 別生存率曲線

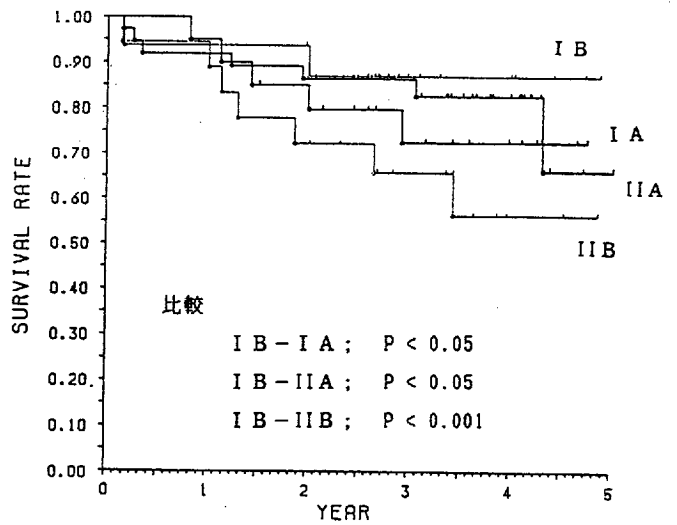


图4 治療法別生存率曲線

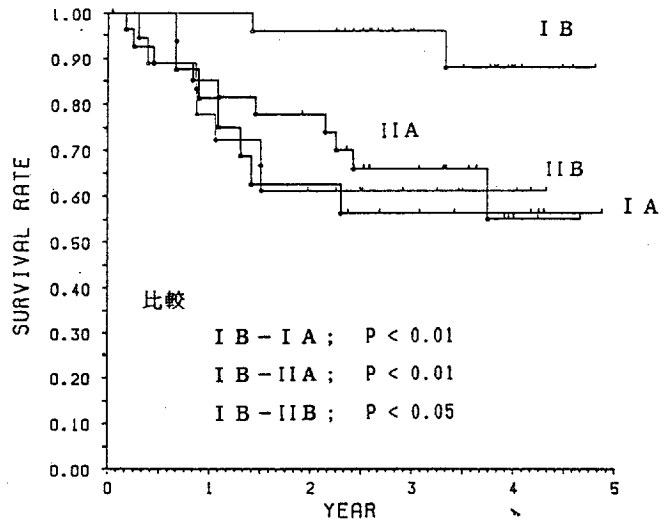


図5 治療法別寛解維持率曲線

式1 寛解期間に対する Cox の proportional hazard model

$$HR \text{ (hazard ratio)} = 3.34 \text{ (if WBC > 1万)}^{**} \times 2.93 \text{ (if Platelets < 4万)}^{**} ; \text{ otherwise } \times 1, \quad (** P < 0.01).$$

表3 WBC, Platelets 別分布

群	人	生存	寛解導入	再発
G1(白血球 < 1万, 血小板 > 4万)	37	30 (81.1)	35 (94.6)	4 (11.4)
G2(白血球 < 1万, 血小板 < 4万)	16	14 (87.5)	14 (87.5)	4 (28.6)
G3(白血球 > 1万 血小板 > 4万)	20	15 (75.0)	18 (90.0)	6 (33.3)
G4(白血球 > 1万 血小板 < 4万)	18	11 (61.1)	17 (94.4)	11 (64.7)

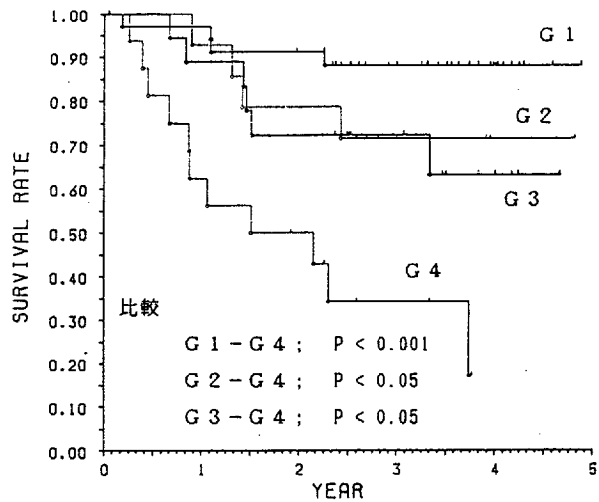


図6 白血球数血小板数別寛解曲線

表4 治療法別分布

治療法	人	生存	寛解導入	再発	WBC > 1万	血小板 < 4万
I - A	16	12 (75.0)	15 (93.8)	7 (46.7)	4 (28.7)	8 (40.0)
I - B	26	25 (96.2)	25 (96.2)	2 (8.0)	4 (16.7)	7 (29.2)
II - A	29	22 (75.9)	28 (96.6)	10 (35.7)	14 (50.0)	11 (39.3)
II - B	23	13 (58.5)	19 (82.6)	7 (36.8)	13 (72.2)	7 (38.9)
全体	94	72 (76.6)	87 (92.6)	28 (29.9)	35 (41.2)	31 (38.5)

式2 白血球, 血小板補正での治療法 I A-B
の比較 (寛解期間)

	WBC	Platelets	治療法間
HR =	4.94	× 2.36	× 0.14**
治療法 0 (I A), 1 (I B),			** P < 0.01

い傾向がある。つまり, 予後要因に関してうまく randomized されていないといえるかもしれない。そこで, I AとI Bの間でこれら2因子の補正をすると(式2), I AとI Bの治療法間で0.14倍の差があり, I Bではそれだけに有意に risk が小さいということになった。

2. 大阪小児白血病治療研究グループの白血病例

大坂の症例は, 1983~85年に治療を開始した71例で男51, 女20で男が多い。年齢は表5のようで, 治療は risk の高低 (high risk は白血球10万以上, 年齢2歳未満か10歳以上, TあるいはB細胞性白血病, 縦隔腫瘤を有するもの) で, standard 群40 (56.3%), high risk 群31 (43.7%) であった。白血球数, 血小板数, Blasts (%) を表5 a~e に示した。東京例とかなり類似した分布であった。

この治療法は2区分しかない(図A)ので, 予後因子について検討することとした。71例の経過を追ってみると, 寛解導入65 (91.5%), 非導入

6で, 東京グループと差はない。再発ありは14/65 (21.5%) で東京グループより少ない。死亡は再発なしで1/51(2.0%), 再発ありで6/14(42.9%), 非導入 3/4 (75%) で, いずれも東京グループよりやや低い。

図7は生存率曲線であるが, 1年目87.4%, 2年目60.7%であり, 東京グループよりややわるいが大差はない。

ここでは, 生存期間を指標として予後因子をみると表6のようで, 非寛解または寛解後の再発が最も大きな risk である。standard risk より high risk がわるく白血球数が多いこと, リンパ球数が少ないことが有意な要因であった。表6の因子で多因子モデルを検討したが, 白血球数のみがつよい要因で残った。しかし, 東京グループで試みたように白血球数と血小板数で hazard を計算すると,

$$h(t) = h_0(t) \exp(0.0692 \times \text{WBC [万]} - 0.0598 \times \text{血小板数 [万]})$$

となる。この式より hazard ratio: $h(t)/h_0(t)$ を計算し, ratio が1.5をこす症例と否とで2分して生存率をみると, 図8のようになる。この7例は, 1歳女, 5歳男, 8歳(男1, 女1), 9歳男, 12歳女, 14歳男で, 血小板数は2.7万, 不明, 8.1万, 6.8万, 9.7万, 3.4万, 4.2万で, 3例は

表5 大阪の小児白血病例

a) 年齢			b) WBC × (万)			d) Blasts (末梢)		
		%			%			%
0歳	2	2.8	0 ~	22	31.0	0% ~	23	32.4
1	3	4.2	0.5 ~	12	16.9	20 ~	13	18.3
2	9	12.7	1.0 ~	11	15.5	50 ~	13	18.3
3	10	14.1	2.0 ~	13	18.3	80 ~	16	22.5
4	8	11.3	5.0 ~	12	16.9	不明	6	8.5
5	7	9.9	未記入	1	1.4			
6	4	5.6						
7	6	8.5						
8	5	7.0						
9	7	9.9						
10	4	5.6						
11	3	4.2						
12	2	2.8						
13	—	—						
14	1	1.4						
			c) 7. Platelets (万)					
					%			
			0.5 ~	17	23.9	e) Blasts (骨髓)		
			3.0 ~	12	16.9	0% ~	7	9.9
			5.0 ~	21	29.6	50 ~	11	15.5
			10.0 ~	9	12.7	90 ~	11	15.5
			15.0 ~	11	15.5	95 ~	18	25.4
			不明	1	1.4	98 ~	13	18.3
						不明	11	15.5

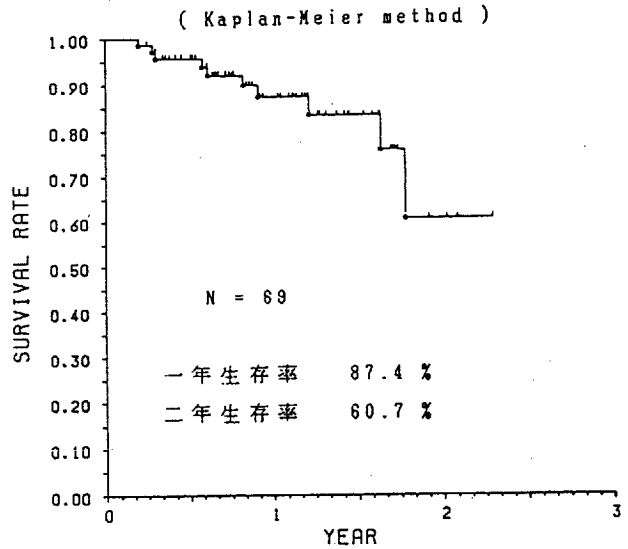


図7 期間別生存率

表6 生存期間に関連する因子
(Cox regression analysis)

	LR x 2
非寛解 or 再発あり	25.44 ***
risk high	5.74 *
WBC 多	5.10 *
lymphocytes 少	4.50 *
blasts 多	3.40
hematocrit 少	2.76
platelets 少	2.33

LR x 2 ; likelihood ratio x 2

* P < 0.05, *** P < 0.001

4.2万以下であった。しかし、白血球数は11万、29万、15万、20万、29万、27万、29万といずれも10万を越えていた。Hazard ratioが1.5未満の症例では10万をこしたものはなく、白血球数が最も大きな要因であることを示している。

[考 察]

前年までに TCLSG での第8次、第9次案についての治療成績を検討したが、今回は第10次案の二つの Regimen をさらに2分した I A, I B, II A, II Bの4群について、治療法別の予後の差

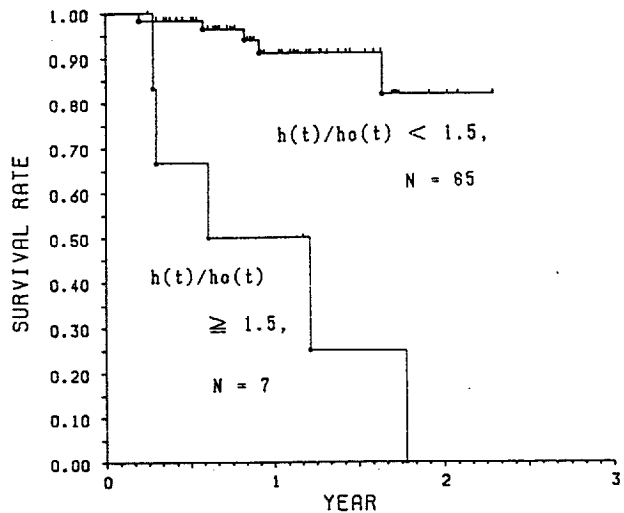


図8 ハザード比別生存率

と予後を規定する要因について、推計学的な検討を行った。

今回の検討では、生存期間でも寛解期間でも、治効の指標としてはあまり変わりはないが、予後因子を考慮すると寛解維持期間がより有利のような結果がえられた。寛解後再発が起これば再び治療に入ることとなり、予後も一段と悪くなるので生存期間と同様な意義をもつものかもしれない。

治療法の評価では、Regimen IがIIよりよく、I Bが最もよかった。これは、I B群の中に白血球数や血小板数が予後により数値を示すものが多いことも一因であったが、それを補正しても予後が良好であった。もともとこうした臨床治療研究は、比較対象群間の背景要因を均等にすよう randomize されることが必要であるが、かなり注意しても本例のようにI Bのみに多少偏りがあったことは注意する必要がある。

予後因子に関しては、初診時の白血球数が最も重要で、ついで血小板数であった。どの辺の数値が最も critical point であるかは、さらに多数例で検討の要はあるが、今回は白血球数1万、血小板数4万で2区分して対象を4群に分けると、寛解導入率にはあまり差はないが、再発率に最高と最低で6倍近い差ができ、重要な要因であることが分かった。こうした解析に用いるCoxの proportional hazard model の有用な適例とも言う。

比較対照の意味で、大坂小児白血病治療研究グループでの症例を同様に検討した。全体の病像はあまり変わらなかったが、治療法が異なるので予後因子をみると、やはり白血球数が大きな要因であった。白血球数10万以上の群は予後が悪く、これには血小板数も交絡している様であった。

〔要 約〕

東京小児白血病研究グループの第10次案による治療例を推計学的に検討して、以下の結果をえた。

1. Regimen Iの症例はIIより治効が高い。
2. Regimen I Bが最も高く、白血球数などの予後因子で補正しても良好であった。

3. 治療群はriskに応じて、at randomにそれぞれ2群に分けられたが、必ずしも均質な群別になっていなかった。
4. 予後の指標として、寛解維持期間が生存期間と同様に有用であった。
5. 予後因子として初診時白血球数が最もつよい要因であり、血小板数がこれについだ。
6. 白血球数1万、血小板数4万で区分して hazard ratio を算出すると予後を知る良い指標となる。
7. 大坂小児白血病治療研究グループの治療例で予後因子を検討したが、初診時白血球数が最もつよい要因であった。

§ 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) 青木国雄, 浜島信之, 水野正一, 勝田信行, 山本正生, 植田 穰, 月本一郎, 伊勢 泰, 西村昂三: 東京小児白血病研究班の9次案治療成績の検討。厚生省心身障害報告書—小児慢性疾患の診断・治療・管理に関する研究班昭和59年度研究業績, 東京, 1985.
- 3) Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation for incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 53: 457-481, 1958.
- 4) Cox, D. R.: Regression models and life tables. J. R. Stat. Soc. B., 34: 187-220, 1972.

Regimen II (Arm A and B); High Risk Group

PART 1

PREDNISOLONE

WEEKS 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

VCR ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

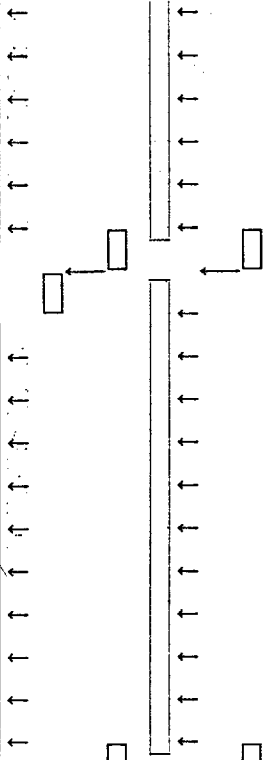
L-ASP |||||

(I.V. or I.M.)

XRT 2,400 rads
↑ ↑ ↑ ↑ ↑

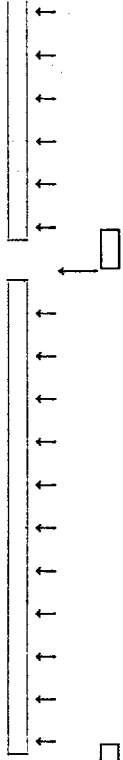
6-MP

Arm A



6-MP

Arm B



INDUCTION

VCR-VINCRIStINE—1.5 mg/M²/wk IV (maximum 2 mg) × 5 doses
 PREDNISOLONE—60 mg/M²/day PO in 3 or 4 divided doses × 5 weeks: taper over 1-week period
 L-ASP—L-ASPARAGINASE—6000 U/M² IM or IV qod days 15 through 29 (8 doses)
 MTX I.T.—METHOTREXATE—15 mg/m² I.T. (maximum 15 mg) × 5
 HC I.T.—HYDROCORTISONE—15 mg/m² I.T. (maximum 15 mg) × 5
 XRT: SKULL RADIATION (2,400 rad over 3 weeks)
 (1~2 y.o. 2,000 rad)
 (<1 y.o. 1,800 rad)

MAINTENANCE

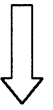
6-MP—6-MERCAPTOPURINE—60 mg/M²/day PO MTX po—METHOTREXATE—20 mg/M² once weekly PO

CONSOLIDATION

Arm A: from the 15th week
 Arm B: from the 16th week
 First 4 courses q 12 weeks then next 6 courses q 16 weeks
 Arm A: CYC-CYCLOPHOSPHAMIDE—150 mg/M²/day PO × 1 week
 DAUNO-DAUNOMYCIN—30 mg/M²/dose IV
 DEX—DEXAMETHASONE—10 mg/M²/day in 3 or 4 divided doses × 1 week
 Arm B: Arm A without CYC



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



〔研究目的〕

東京小児白血病研究グループ(TCLSG)の会員が治療した小児白血病患者のうち,第 10 次案による治療成績を資料に,生存期間,寛解状態,予後因子などを推計学的に検討した。別に大阪小児白血病治療研究グループでの治療例についても検討し,予後因子について比較をした。