

## 5. 小児急性淋巴性白血病の治療研究

—中枢神経白血病予防治療法の検討—

佐々木邦明\*, 大持 寛\*, 藤本孟男\*  
(小児癌・白血病研究グループ)

### I. 序 言

小児急性淋巴性白血病の治療を得るためには、中枢神経(CNS)白血病の完全防止が必須条件である。小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)では、CNS白血病予防治療法として、721研究でMTX 髄注(IT)を導入した<sup>1)</sup>。745研究では、PHASE III比較研究にて頭蓋放射線照射(RT)の有効性を立証した<sup>2)</sup>。765研究で、さらにRTの予防効果を確認した<sup>3)</sup>。787研究では、新たにMTX大量療法によるCNS白血病予防効果について検討した<sup>4)</sup>。811研究では、初診時白血球数と年齢により標準リスクと高リスク群に層別して治療した。標準リスクの全例と高リスクのBアーム群には、RTによるCNS予防治療を、高リスクのAアーム群には、787研究のMTX大量療法を修正強化して用いた<sup>5)6)</sup>。

今回は、CCLSGに集積した長期追跡成績をもとに、721研究から811研究までの全ての症例を対象として、retrospectiveにCNS白血病予防治療法について検討した。

### II. 対象と方法

対象は、1972年から1985年9月までに小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)に登録され、完全寛解に到達した428例の小児急性淋巴性白血病(ALL)である。

治療スケジュールは、図1の721-811研究の治療プロトコールに従った。CNS白血病予防治療は、721研究では、MTX 12 mg/m<sup>2</sup>、Hydrocorti-

sone 30 mg/m<sup>2</sup>を週毎1回計3回髄注した。745研究では、A群には721研究と同様のMTX 髄注(IT)を、X群にはITに2400 radsの頭蓋放射線照射(RT)を併用した。765研究では、A、B、C群ともに745研究X群と同様のIT+RT療法を行った。787研究では、A、D群はMTX大量療法(1000 mg/m<sup>2</sup>、6時間静注法、週毎3回計3回; H. MTX(1))、B群ではH. MTX(1)にIT+RTを追加し、C群はコントロールとして765研究と同様のIT+RTを行い、MTX大量療法のCNS白血病予防効果について検討した。811研究の標準リスク群には、1800 radsのRTにITを併用した。高リスク群のAには、MTX大量療法を修正強化し(MTX 50~200 mg/kg、24時間投与、ロイコボリン最少適正救助; 週毎2回3クール計6回 H. MTX(2))を行い、BにはIT+RT(1800 rads)を行った。

統計学的検定をする際には、初回にCNSおよびCNS+BM再発したものをCNS再発とし、骨髄、睾丸等のCNS以外の部位に初回再発した症例では、その時点で観察期間を終了したものと取り扱い、Kaplan-Miere(KM)法にてCNS free survival(CNSFS)を算定した。有意差の検定には、generalized Wilcoxonテスト(GWテスト)を行った。

### III. 結 果

428例中219例が再発した。初回再発部位はCNS単独62、CNS+骨髄14、骨髄137、睾丸6例であった。CNS再発(CNS単独、CNS+骨髄同時再発を含む)は、総再発219例中76例(34.7%)を占めていた(表1)。

\* 愛知医科大学小児科教室

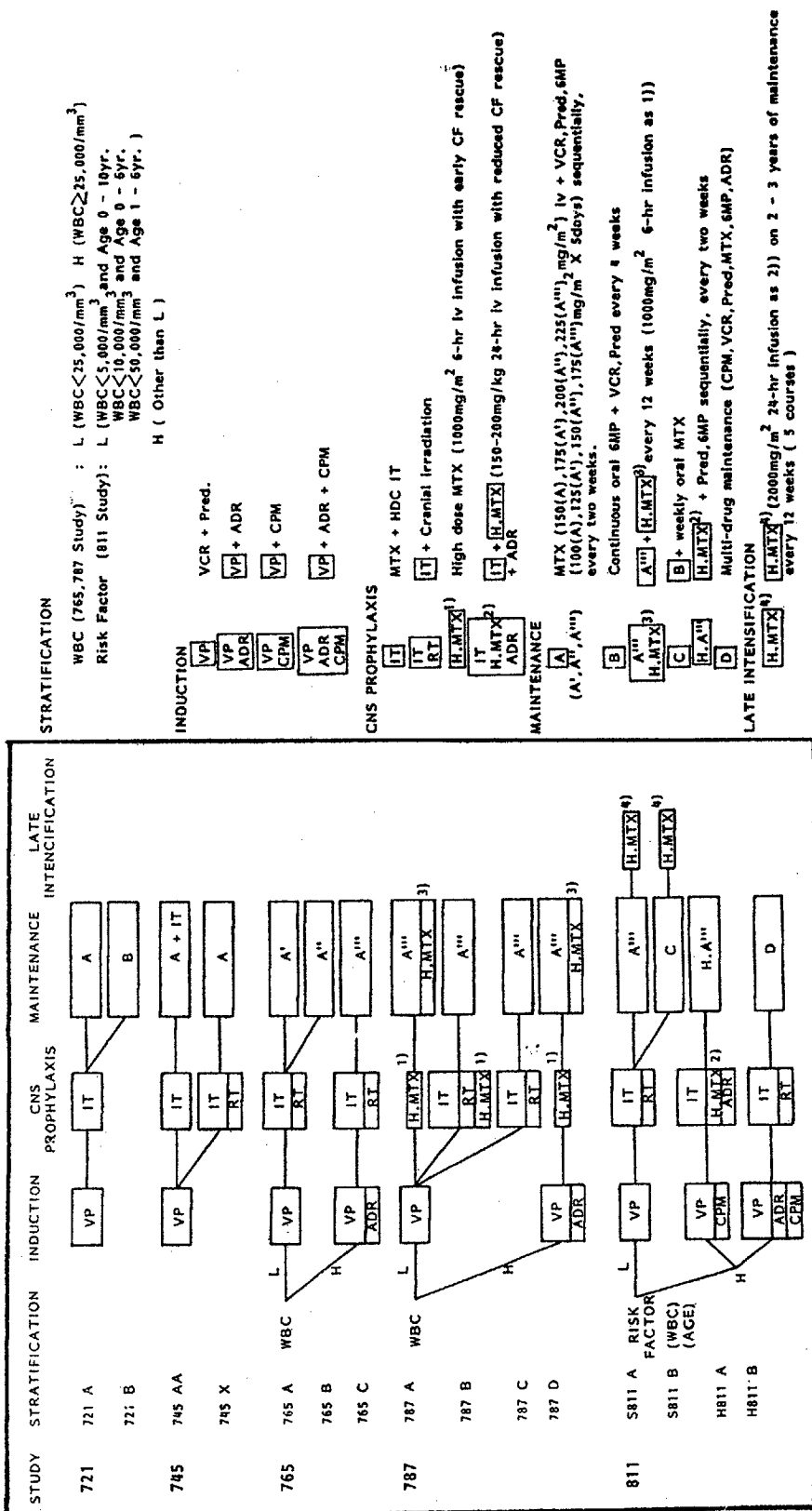


図1 小児急性性淋巴性白血病の治療プロトコール  
 (小児癌・白血病研究グループ 721, 745, 765, 787, 811 研究)

表1 中枢神経予防治療法による初回再発の部位

CNS PROPHYLAXIS*	STUDIES *	NO. PATIENTS	INITIAL RELAPSE			
			CNS	CNS BM	BM	TESTIS
MTX (12mg/m <sup>2</sup> ) HDC (30mg/m <sup>2</sup> ) IT.	721A 721B 745A	71	21 (22)**	1	33	0
High Dose MTX (1) 1000mg/m <sup>2</sup> x 3	787A 787D	31	8 (9)	1	17	0
High Dose MTX (2) 50 - 200mg/kg x 6	H811A	69	10 (19)	9	10	1
Cranial Irradiation	745X 765A 765B 765C 787B S811A S811B H811B	257	23 (26)	3	77	5
Total		428	62 (76)	14	137	6

\*: see text and Fig 1, \*\*: Initial relapse at CNS and CNS+BM

CNS 予防治療法別に検討すると、IT 予防治療群では71例中22例、H. MTX (1) 予防治療群31例中9例、H. MTX (2) 予防治療群69例中19例、RT 予防治療群257例中26例であった。KM法でCNS free survival (CNSFS) を算定すると、RT 予防治療群: 82.0 ± 3.8% (10年間)、IT 予防治療群: 54.4 ± 8.0% (10年間)、H. MTX (2) 予

防治療群: 54.6 ± 10.9% (4年間)、H. MTX (1) 予防治療群: 17.3 ± 14.9% (4年間) であった。GWテストでは、RT 予防治療群は他の IT, H. MTX (1), H. MTX (2) 予防治療群の全てに対して、 $p < 0.001$  で有意に CNS 再発率が少なかった。IT, H. MTX (1), H. MTX (2) の3群間には、統計的有意差はなかった (図2)。さらに、対象

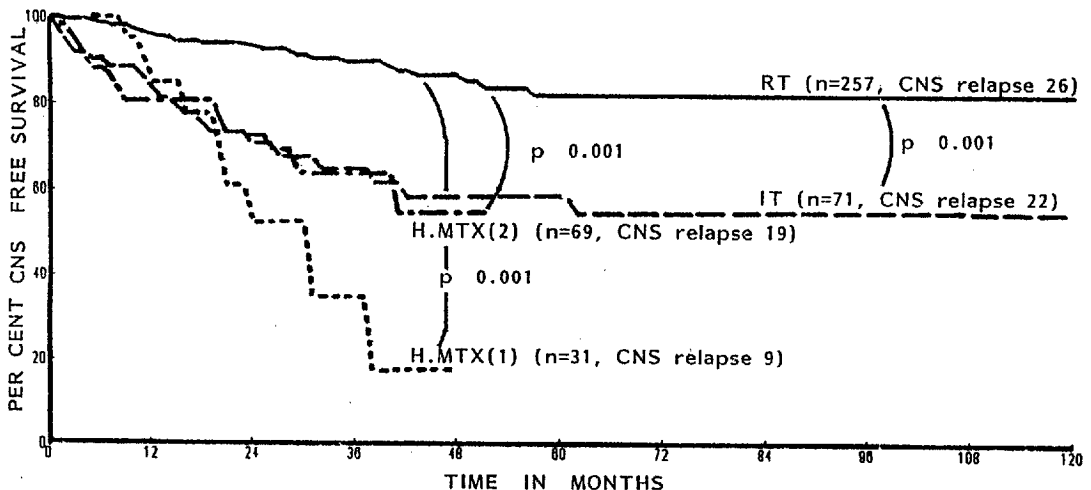


図2 中枢神経予防治療法による CNS free survival の差 (Kaplan-Miere 法)

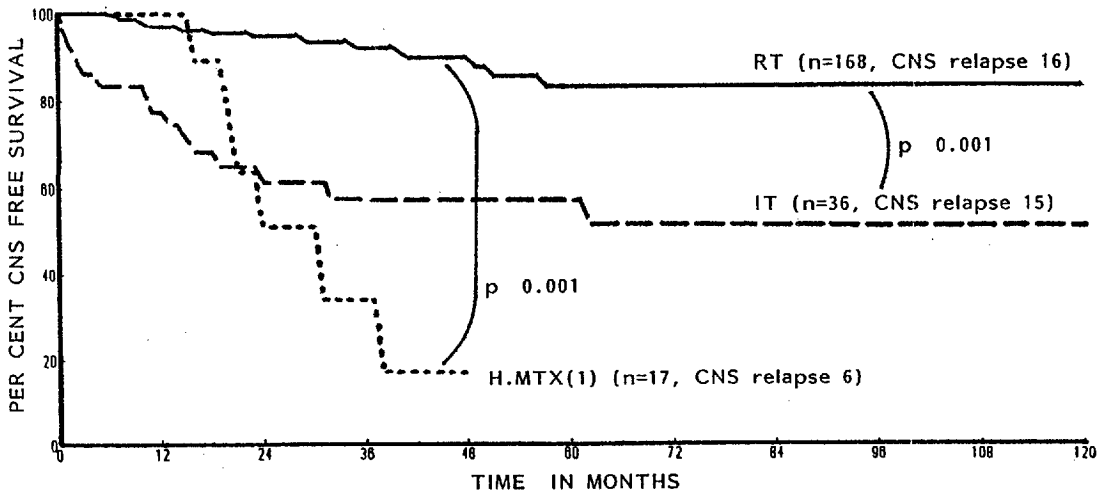


図3 標準リスク群の中中枢神経予防治療法による CNS free survival の差 (Kaplan-Miere 法)

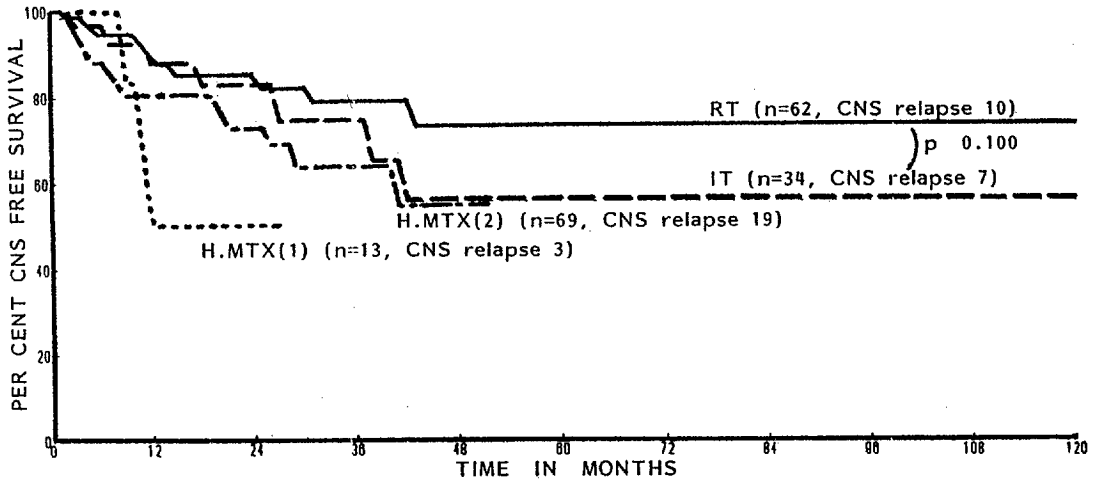


図4 高リスク群の中中枢神経予防治療法による CNS free survival の差 (Kaplan-Miere 法)

の偏りを補正して治療法の差を検討するために、標準リスクと、高リスク群に分けて、同様の検討を行った(図3, 4)。標準リスク群では、RT 予防群: 168 例中16例 CNS 再発 (83.0±4.4%, 10年間), IT 予防群: 36 例中 15 例再発 (51.2±9.7%, 10年間), H. MTX (1) 予防群: 17 例中 6 例再発 (16.9±15.0%, 4年間) で, GW テストでは, RT 群は後者の 2 群に比較して  $p < 0.001$  で有意に再発率が少なかった。高リスク群でも、同様に RT 群は, IT, H. MTX (1), H. MTX (2) 予防群より  $p < 0.100$  で再発率は少なかった。

#### Ⅳ. 考 按

小児 ALL の完全治癒には, CNS 白血病発症の防止が必須条件である。CNS 白血病予防治療法として MTX, AraC 等の薬剤の髄注, 頭蓋放射線照射, MTX 大量静注法, AraC 大量療法等が開発されてきた<sup>7)</sup>。なかでも, 頭蓋放射線照射は最も確実な治療法として, 小児癌の主要研究施設の標準治療法となっている。しかし, RT には効果の反面, 精神運動発達遅延, 知能障害等の晩期障害の危険性が潜在しており, より安全性の高い治療法の開発が急務である<sup>8)</sup>。

CCLSG では、1976年の765研究によるRT療法の確立後、1978年の787研究、および1981年の811研究でMTX大量療法によるCNS白血病予防療法の検討を行ってきた。今回は1985年9月までに集積した長期追跡成績をもとに、各治療法のCNS白血病予防効果をretrospectiveに再検討した。

今回の分析結果では、標準リスク、高リスク群ともに、RT予防治療を施行した症例のCNS再発率は、他のIT, H. MTX (1), H. MTX (2)に比べ有意に低かった。RTは、現在の小児ALLの標準治療には必須のCNS予防治療法と考えられる。しかし、晩期障害を最小限にするには、最小適正照射量と照射範囲の検討がさらに必要と考えられる。

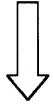
MTX大量療法は、 $1,000 \text{ mg/m}^2 \times 3$ 回ではIT予防群よりも予防効果は低く、 $200 \text{ mg/kg}$ までに投与量を増加することによりITに匹敵する成績であった。BleyerらはMTXの投与量を $30 \text{ g/m}^2$ にまで増加する超大量療法にて<sup>9)</sup>、FreemanらはMTXの中等量静注にITを併用することによりRTと同程度のCNS白血病予防効果があることを報告している<sup>10)</sup>。MTX大量静注法による確実なCNS予防治療法を確立するためには臨床薬理動態を指標として、さらに投与量、併用療法等について修正を行う必要がある。安全性の高い適正CNS予防治療法の開発は、小児ALL治療研究の最も重要な課題であり、今後さらに高度の集学的治療研究を展開していくことが必要と考えられる。

## V. 結 語

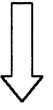
- 1) 428例の小児ALLのCNS再発についてretrospectiveに検討した。
- 2) 428例中76例がCNS白血病を発症した。
- 3) RT予防治療群のCNS再発率は、標準リスク、高リスク群ともに、他のIT, H. MTX (1), H. MTX (2)予防治療群より低かった。
- 4) 適正CNS予防治療法の開発は今後の重要な研究課題である。

## § 文 献

- 1) 藤本孟男, 合屋長英, 中川金助, 他: 小児急性白血病の治療研究; 第1報: 寛解期のMTX大量療法と継続補充療法. 臨床血液, 15: 1106-1113, 1974.
- 2) 藤本孟男, 長谷川恵子, 合屋長英, 他: 小児急性白血病の治療研究; Protocol 721, 745による4年間の治療成績. 臨床血液, 18: 118-130, 1977.
- 3) 藤本孟男, 合屋長英, 日吉保彦, 他: 小児の中枢神経系白血病の予防治療に関する研究; 第2編, 2400radの頭蓋放射線照射とmethotrexate, hydrocortisoneの髄注による治療成績. 日本癌治療学会雑誌, 12: 561-567, 1977.
- 4) 横山 隆, 藤本孟男, 日吉保彦, 他(小児癌・白血病研究グループ): 中枢神経系白血病の予防治療研究; MTX大量静注法と頭蓋放射線療法のrandomized controlled study (Phase III). 臨床血液, 23: 1863-1870, 1982.
- 5) 小泉晶一, 藤本孟男, 東 音高, 他(小児癌・白血病研究グループ): 小児急性白血病の治療研究; Standard Risk Groupに対するProtocol 811 (Phase III study). 臨床血液, 24: 1633-1640, 1984.
- 6) 三間屋純一, 藤本孟男, 日吉保彦, 他(小児癌・白血病研究グループ): 小児急性白血病の治療研究; ALL High Risk Groupに対するProtocol 811 (Phase III study). 臨床血液, 25: 1190-1196, 1984.
- 7) Poplack, D. G.: Acute lymphoblastic leukemia in childhood. Peiatr Clinics North Am., 32: 669-697, 1985.
- 8) Meadows, A. T., Gordon, J., Massari, D., et al.: Declines in IQ scores and cognitive dysfunction in children with acute lymphocytic leukemia treated with cranial irradiation. Lancet, ii: 1015-1018, 1981.
- 9) Bleyer, A., Reaman, G., Poplack, D., et al.: Central-nervous-system (CNS) pharmacology of high-dose intravenous methotrexate (HD MTX) in infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 3: 199, 1984.
- 10) Freeman, A. I., Wang, J. J., Sinks, L. F., et al.: High dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rep., 61: 727-731, 1977.



**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



. 結語

- 1)428 例の小児 ALL の CNS 再発について retrospective に検討した。
- 2)428 例中 76 例が CNS 白血病を発症した。
- 3)RT 予防治療群の CNS 再発率は,標準リスク,高リスク群ともに,他の IT,H.MTX(1),H.MTX(2)予防治療群より低かった。
- 4)適正 CNS 予防治療法の開発は今後の重要な研究課題である。