

7. 小児急性淋巴性白血病の治療研究

— 3年以上完全寛解 139例の長期予後 —

佐々木邦明*, 大持 寛*, 藤本孟男*
(小児癌・白血病研究グループ)

1. 序 言

小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) では、1972年より小児急性淋巴性白血病 (ALL) に対する集学的治療研究 (721¹⁾, 745^{2,3)}, 765⁴⁾, 787⁵⁾, 811^{6,7)} 研究) を行ってきた。721研究では維持療法に MTX 間歇的大量療法を導入し¹⁾, 745研究では中枢神経白血病予防療法に頭蓋放射線照射を取入れ³⁾, 765研究で小児 ALL の標準治療法を確立した⁴⁾。787研究では MTX 大量療法の効果について検討した⁵⁾。811研究からは、二大予後因子の初診時白血球数と発症時年齢に基づく標準リスク群と、高リスク群の層別化による適正治療法の開発を行っている^{6,7)}。

3年間以上完全寛解率は、721研究: 15/52 (28.8%), 745研究: 18/51 (35.3%), 765研究: 32/70 (45.7%), 811研究: 57/101 (56.4%) と、研究の進歩に従って向上してきた。今回は、さらに小児 ALL の真の治癒を目的とした一段階高次元の治療法を開発するために、3年間以上完全寛解例の長期予後の追跡による晩期再発要因の解析と、適性治療期間の検討を行った。

II. 対象と方法

1) 3年以上完全寛解 139例の長期予後

1972年より1982年7月までに、小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) に登録され、治療を受けた小児急性淋巴性白血病 (ALL) 342例のうち、初回完全寛解期間が三年以上継続した 139例を対象とした。

治療方法は図1に示した 721, 745, 765, 787, 811 プロトコールで行った。治療プロトコール別の3年以上完全寛解率は表1のごとくで、全登録例の40.6%であった。

3年以後の晩期再発因子として、性、年齢、初診時白血球数、リスク (白血球数と年齢より決定 [図1]), 血色素量, 血小板数, 肝腫, 脾腫, FAB 分類について分析した。

統計学的には、再発におよぼす各因子の重要性は Fisher の exact probability テスト法, 完全寛解期間の算定は Kaplan Miere 法 (KM 法), 寛解期間の有意差の検定には generalized Wilcoxon テスト (GW テスト) を行った^{8,9)}。

III. 結 果

3年以上完全寛解 139例中35例 (25.2%) が3年以後に再発した。再発部位は、骨髄21, 中枢神経9, 睾丸3, 骨髄中枢神経同時再発2例であった。再発時期は3~4年に25例 (25/35, 71.4%), 4~5年に6例 (17.1%), 5年以後4例 (11.4%) で、最終再発は72カ月であった。KM 法による分析では、図2に示すごとく、3年以上完全寛解後は68.5%の10年間寛解率である。さらに、4年, 5年, 6年と初回寛解期間が長期間になるに従い、その10年間寛解率は85.2%, 92.7%, 97.9%と向上した。

晩期再発因子を Fisher の exact probability テストにて検討した (表2)。初診時の血小板数のみが $p = 0.0190$ の有意差を示したが、他の因子は全て統計学的に p 値は 0.100 以上であった。

Fisher テストにて $p = 0.0190$ の初診時血小板数と、 $p = 0.1083$ の性別で、3年以後の完全寛解

* 愛知医科大学小児科教室

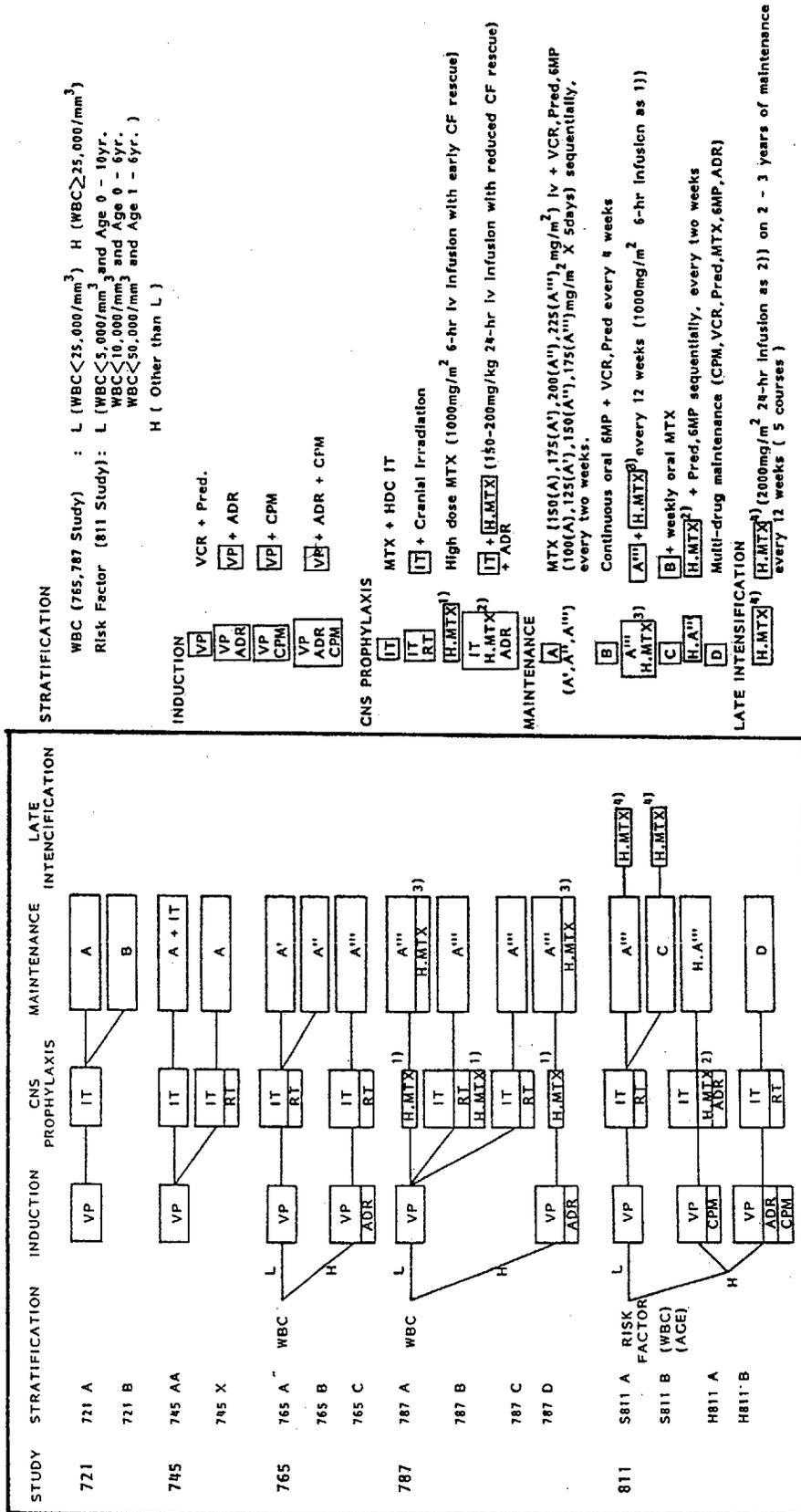


図1 小児急性性淋巴性白血病の治療プロトコル (小児癌, 白血病研究グループ)

表1 小児癌、白血病研究グループ 721-811研究における3年間以上完全寛解率

Study	Eligible Patients	Initial CCR ≥ 3 years	Treatment Regimen	Initial CCR ≥ 3 years
721 (1972-1974)	52	15 (28.8%)	721A	11/35 (31.4%)
			721B	4/17 (23.5%)
745 (1974-1976)	51	18 (35.3%)	745AA	6/23 (26.1%)
			745X	12/28 (42.9%)
765 (1976-1978)	70	32 (45.7%)	765A (Low WBC) ¹⁾	14/25 (56.0%)
			765B (Low WBC)	15/27 (55.6%)
			765C (High WBC) ²⁾	3/18 (16.7%)
787 (1978-1981)	68	17 (25.0%)	787A (Low WBC)	2/16 (12.5%)
			787B (Low WBC)	5/17 (29.4%)
			787C (Low WBC)	10/16 (62.5%)
			787D (High WBC)	0/19 (0%)
811 (1981-1982/7)	101	57 (56.4%)	S811A(S-Risk) ³⁾	22/33 (66.7%)
			S811B(S-Risk)	21/34 (61.8%)
			H811A(H-Risk) ⁴⁾	7/15 (46.7%)
			H811B(H-Risk)	7/19 (36.8%)
TOTAL	342	139 (40.6%)		

率をKM法で分析した(図3, 図4)。血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以下では96例中30例が再発したのに対して、 $100,000/\text{mm}^3$ 以上の42例では5例のみの再発で、10年間完全寛解率はそれぞれ60.8%, 85.7%で、GWテストで $p < 0.05$ の有意差を認めた。性別では男児が86例中26例、女児は52例中9例が再発し、10年間完全寛解率は各々58.7%, 80.8%(GWテスト $p < 0.200$)であった。

治療法による長期予後の差について、各研究間で検討した(図5)。十分な中枢神経予防治療を行わず、寛解維持療法が不十分であった721研究では、再発が60カ月まで直線的に低下しているが、中枢神経予防治療とMTX間歇大量療法を維持療法に導入した745研究以後は、48カ月以降の再発は少なく、約70%の長期完全寛解率である。頭蓋放射線照射を行った群では109例中24例(22.0%)、施行しなかった群では30例中11例(36.7%)が再

発したが、統計的有意差はなかった($p = 0.1523$)。

適正治療期間を検討するために、3年で治療を中止した群(66例)、4年までに治療を中止した群(4年間の治療を終了した29例と3~4年の治療中に再発した17例の計46例を対象とした)、5年までに治療を中止した群(5年間の治療中止30例、3~5年の治療中に再発19例、計49例)の3群で、3年以後の完全寛解率をKM法で比較した。10年間完全寛解率は、それぞれ53.9%, 53.4%, 61.2%で、3群間で差を認めなかった。

811研究では初診時白血球数と年齢に基づいて、標準リスクと高いリスク群に層別し、治療を行った。標準リスク群には、2~3年目にMTX大量療法(週毎3回を5クール、計15回)による後期強化療法を行った。MTXの間歇的静注による維持療法のA群では、22例中2例の骨髄再発のみであったが、MTXの経口投与のB群では、後期強

治療法にもかかわらず，3例の骨髄再発と各々2例の中樞神経再発と睾丸再発が発症した。高リス

ク群では14例中3例が3年の治療中止直後に再発した。

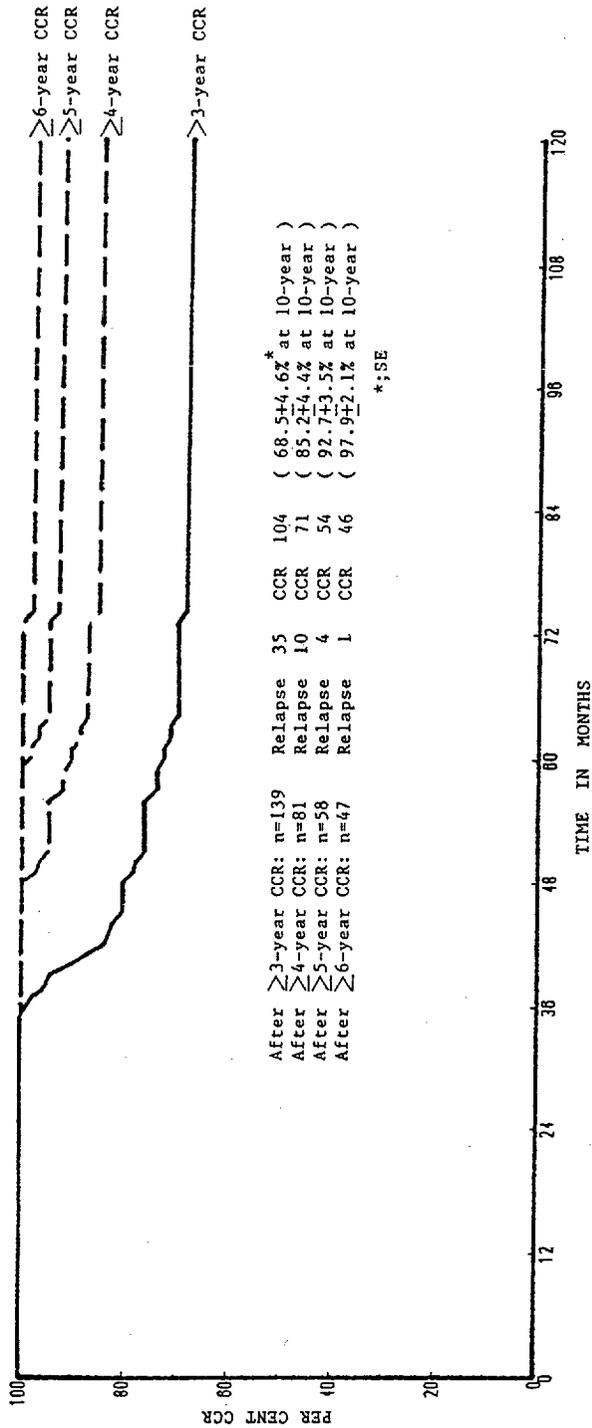


図2 3年間以上完全寛解 139例の長期予後 (Kaplan-Miere法による完全寛解率の検討)

表 2 3年間以上完全寛解後の晩期再発におよぼす因子の検討

Factor	Category	Relapse after 3 years (Relapse rate %)		Statistics Fisher's test
Sex	Male	26/86 ^{b)}	(30.2%)	ns (p=0.1083)
	Female	9/52	(17.3%)	
Age	0 - 4	12/59	(20.3%)	ns (p=0.1493 -0.6329)
	4 - 6	12/35	(34.3%)	
	≥6	11/43	(25.6%)	
WBC	<50000/mm ³	31/130	(23.9%)	ns (p=0.1124)
	≥50000/mm ³	4/8	(50.0%)	
Risk ^{a)}	I.	14/53	(26.4%)	ns (p=0.2071 -0.4777)
	II	9/47	(19.2%)	
	III	12/37	(32.4%)	
Hemoglobin	<10g/dl	31/117	(34.8%)	ns (p=0.5920)
	≥10g/dl	4/21	(11.9%)	
Platelet	<100,000/mm ³	30/96	(34.8%)	* (p=0.0190)
	≥100,000/mm ³	5/42	(11.9%)	
Hepatomegaly	<5cm	32/115	(27.8%)	ns (p=0.1925)
	≥5cm	3/22	(13.6%)	
Splenomegaly	<5cm	32/121	(26.5%)	ns (p=0.7610)
	≥5cm	3/16	(18.8%)	
FAB class.	L1	25/79	(31.7%)	ns (p=0.3317)
	L2	2/13	(15.4%)	
Total		35/139	(25.2%)	

IV. 考 按

小児 ALL の治療成績は、1) すみやかな完全寛解への導入、2) 多剤併用化学療法の発達、3) 成分輸血等の補助療法の進歩、4) 中枢神経、および他の薬剤聖域に対する予防治療法の開発により著しく向上し、治癒が現実化しつつある¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。小児癌・白血病研究グループの治療研究でも、1972年の721研究¹⁾から、1981年の811研究⁶⁾⁷⁾までに、3年間以上完全寛解率は28.8%から56.4%に向上してきた。しかし、長期完全寛解例の増加に伴い、新たに、晩期再発が重要な課題となってい

る。本論文では、3年間以上完全寛解後の長期予後を解析して、晩期再発の因子と適正治療期間について検討した。

3年間以上完全寛解例の25% (35/139) が再発した。再発時期は5年までに89%で、72カ月以後の再発は見られなかった。St. Jude 小児癌研究所で55/278¹⁴⁾、米国小児癌研究グループ (CCSG) で21/363例¹⁵⁾が、治療中止後に再発している。再発時期は治療中止後の1年間に集中し、6年以後の再発はなく、小児 ALL では初回完全寛解が6年以上継続すれば治癒と考えられる¹⁰⁾¹⁴⁾。

再発部位は、我々の症例では35例中骨髄21、中枢神経9、睾丸3、中枢神経+骨髄2、St. Jude 小児癌研究所の報告¹⁰⁾では55例中骨髄42、睾丸8、中枢神経5、CCSGの報告¹⁰⁾では21例中骨髄12、中枢神経4、睾丸3、中枢神経+骨髄2と、睾丸

再発が晚期再発の9~15%を占めている。晚期再発を減少させるには、骨髄再発の防止と同時に髄外再発の完全駆逐が重要と考えられる。

晚期再発の因子としては、血小板数のみが統計的に有意であった。血小板数が晚期再発におよぼ

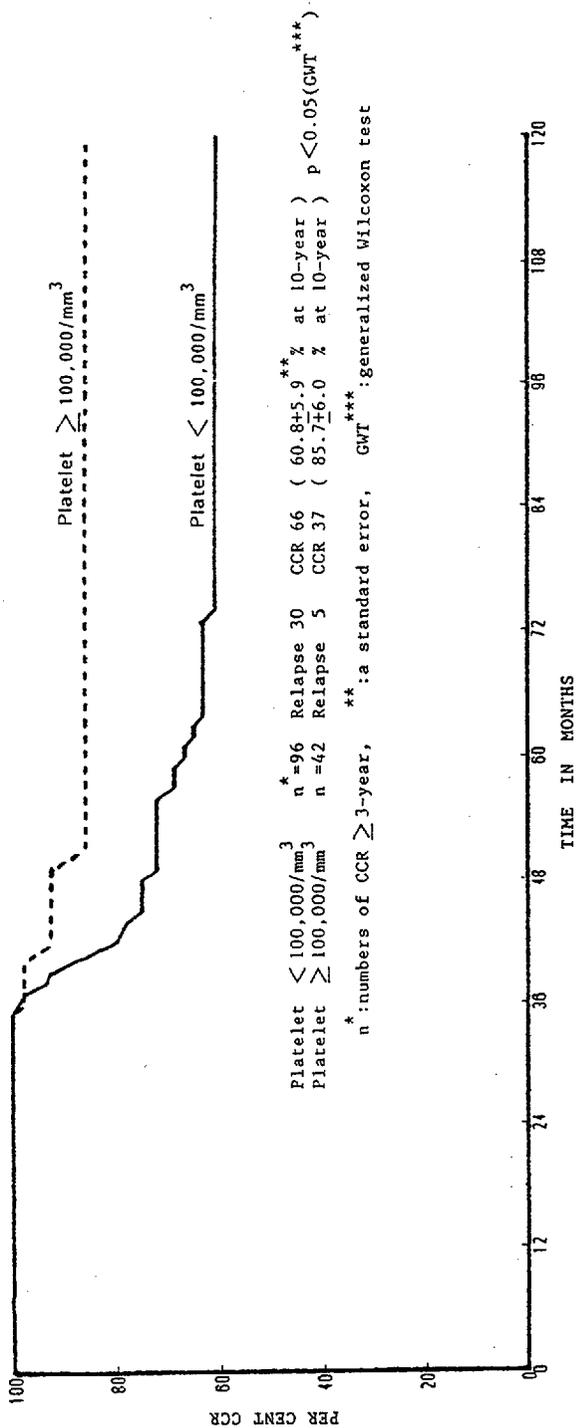


図3 初診時血小板数による3年間完全寛解後の長期予後の差の検討 (Kaplan-Miere法)

す影響は不明であるが、微小出血等の血管障害による白血病細胞の広汎な組織浸潤等に由来するのかもしれない。

一方、初診時の重要な予後因子であった白血球

数、年齢等⁸⁾⁹⁾と晩期再発との間には相関性はなかった。CCSGのSatherらも白血球数は24カ月以降、年齢は15カ月以降になると、予後因子としての重要性が消失し、2年以降の再発には予測因

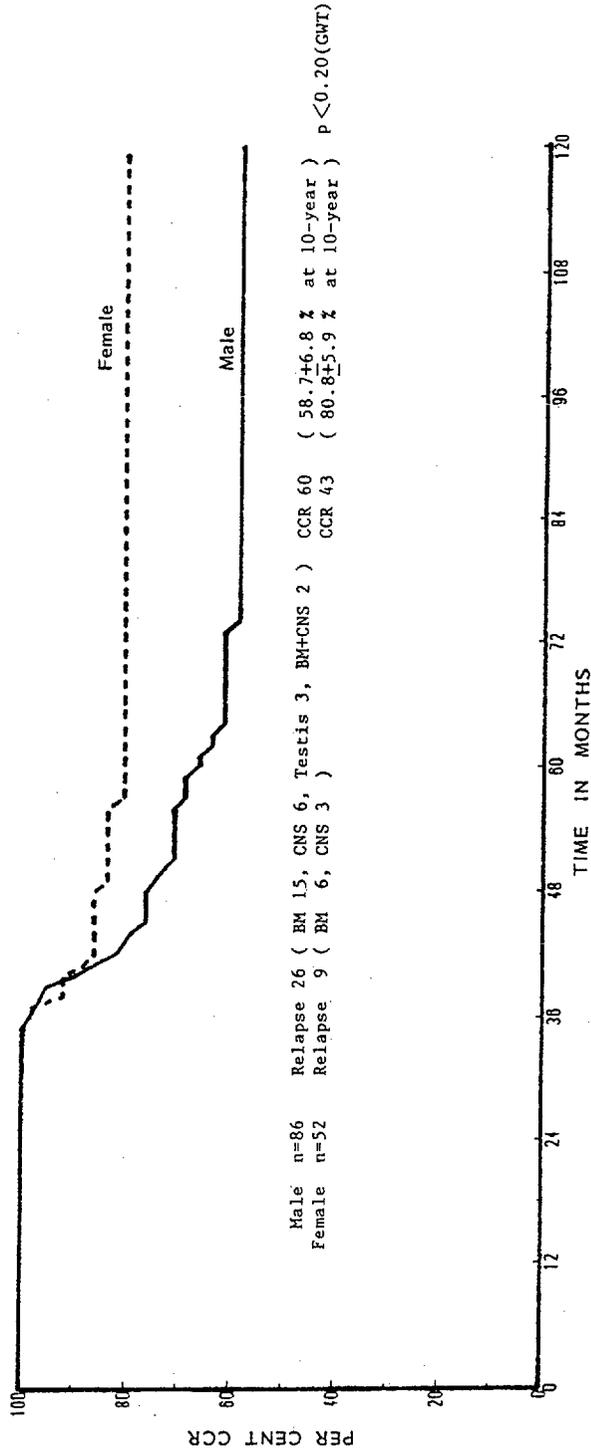


図4 性差による3年間完全寛解後の長期予後の差の検討 (Kaplan-Miere法)

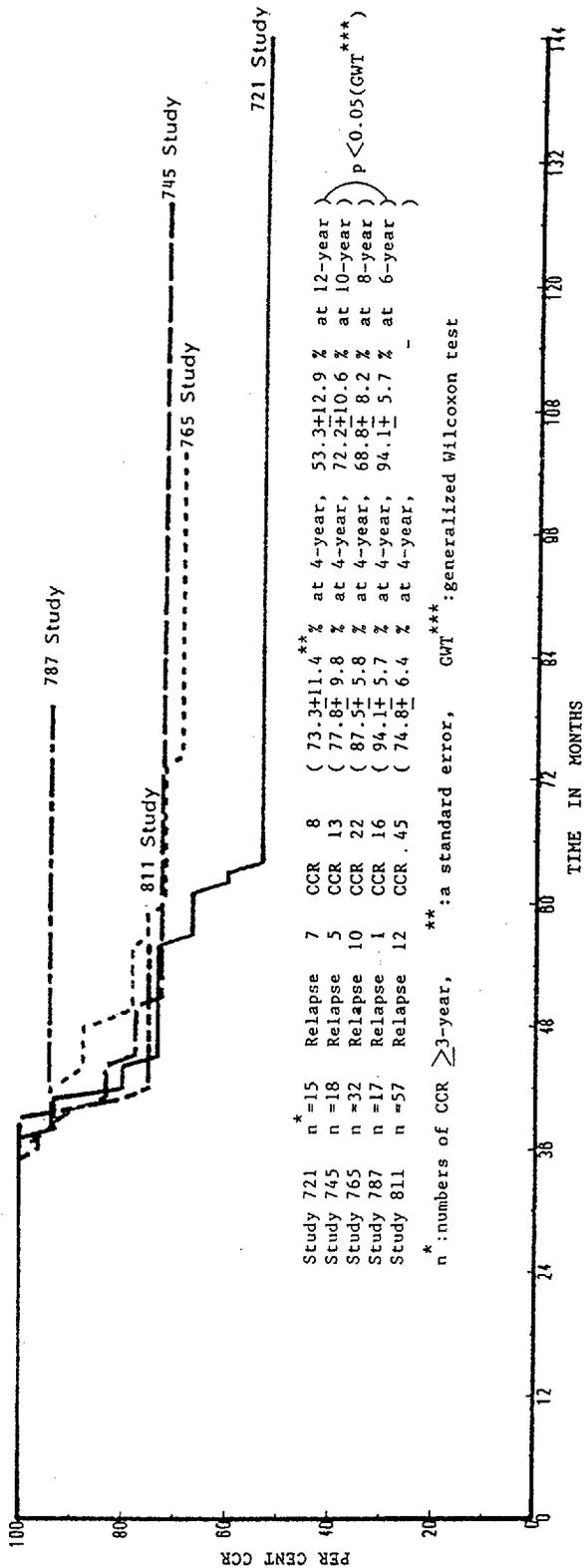


図5 治療プロトコルによる3年間完全寛解後の長期予後の差の検討 (Kaplan-Miere 法)

子のないことを報告している¹⁶⁾。性別は、St. Jude 小児癌研究所¹⁴⁾やスウェーデンの集学的研究¹⁷⁾では、晩期再発の重要な因子にとりあげられているが、今回の我々の分析では統計学的に有意差を生じなかった。性差の晩期再発におよぼす影響としては、1) 睾丸再発¹⁴⁾¹⁷⁾； 2) 薬物の性差による

吸収、体内動態の変動¹⁰⁾等が推測されている。性別の晩期再発におよぼす影響については、今後さらに多数例の長期追跡が必要と考えられる。

治療方式と晩期再発については、頭蓋放射線照射による中枢神経白血病予防治療法と、多剤併用化学療法による維持療法が導入された745研究以

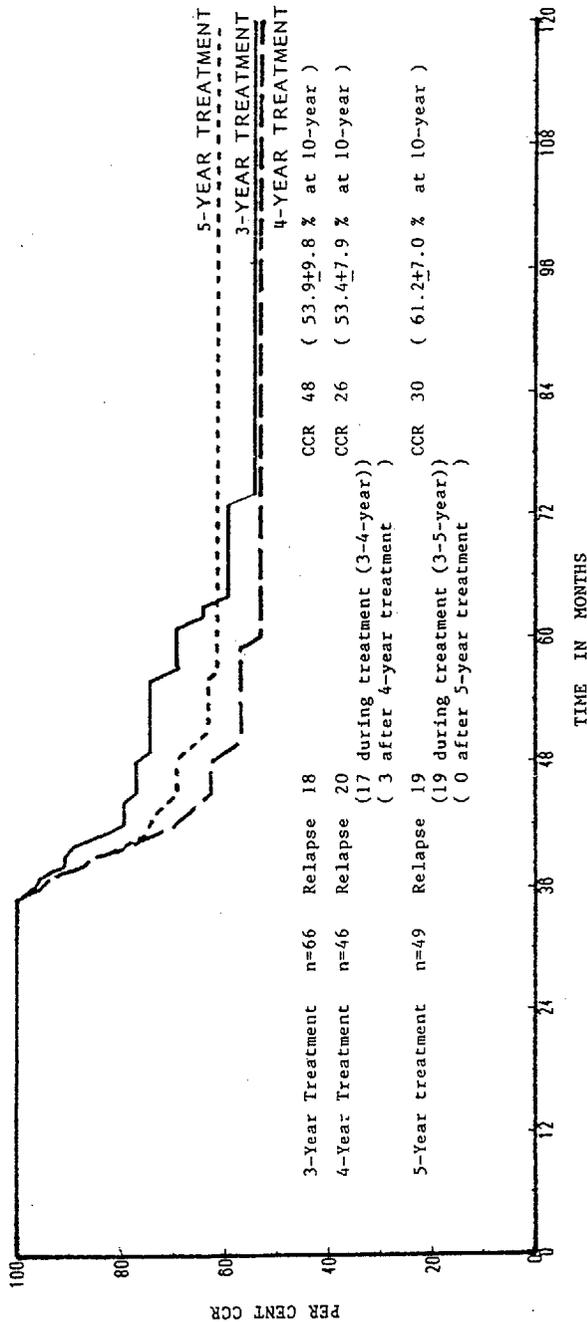


図6 治療継続期間による3年間完全寛解後の再発リスクの差の検討 (Kaplan-Miere 法)

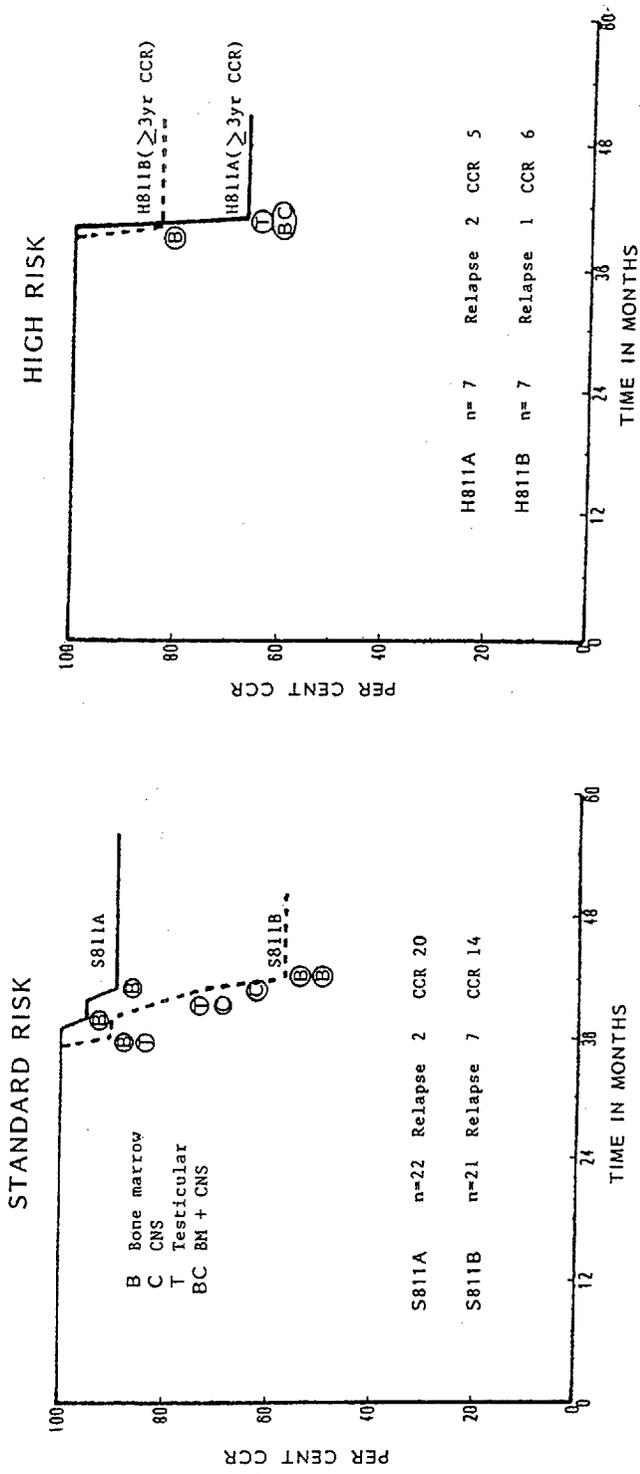


図7 小児癌，白血病研究グループ 811研究における3年間完全寛解後の予後 (Kaplan-Miere 法)

後に、5年以後の再発が減少した。CCSGの報告でも不十分な中枢神経予防治療群で、治療中止後の再発率が高い¹⁵⁾。prospectiveにMTX継続経口投与と間歇大量静注投与による維持療法の差を検討した811研究では、前者で3年後の髄外再発が多く、間歇大量静注法の方が確実で、勝れた維持療法と考えられる。さらに、811研究では、2～3年目にMTX大量療法による後期強化療法についても検討したが、3年後の再発率は、それ以前の745、765研究と同レベルで、後期強化療法は晩期再発の予防には不十分と考えられた。

小児ALLの適正治療期間を検討するために、3、4、5年間の治療期間の差による再発のリスクを分析したが、3年以上4年ないし5年治療を継続しても再発率に差はなかった。現行の治療体系では、3年間以上治療を行っても、治療成績の向上は期待できないと考えられる。晩期再発を減少させるには、治療期間の延長より、3年以内の治療体系の修正が重要であると考えられる。早期再発には、腫瘍細胞の薬剤感受性を指標として、より速やかに体内腫瘍細胞量を減少させることが原則であるが、晩期再発の防止には、薬剤聖域に残存する腫瘍細胞の完全駆逐と、腫瘍細胞の薬剤耐性獲得を阻止するための、適正な聖域治療と維持療法の開発が必須条件と考えられる。

V. 結 論

1. 3年間以上完全寛解139例のうち、35例(25.2%)が6年までに再発した。
2. 小児ALLの6年間以上初回完全寛解は、治癒と考えられる。
3. 初診時血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以下の群で、高い再発率であった(34.8%)。
4. 発症時の予後因子は、晩期再発とは無関係であった。
5. 中枢神経白血病予防治療法と多剤併用療法による維持療法の導入後は、5年以後の再発率が減少した。
6. MTX間歇大量静注療法による維持療法では、継続経口療法に比較して3年後の髄外再発が少なかった。

7. 治療は3年間以上継続しても、再発率に差はなかった。

8. MTX大量療法による後期強化療法では、晩期再発を減少できなかった。

§ 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, 長谷川恵子, 宮崎澄雄, 他: 小児中枢神経系白血病の臨床研究; 発症におよぼす因子の検討. 臨床血液, 18: 1082-1089, 1977.
- 4) 藤本孟男: 九州地区における小児白血病治療のGroup Study. 日本血液学会雑誌, 40: 1067-1075, 1977.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Hiyoshi, Y., Fujimoto, T., Kuriya, N., et al. (Children's Cancer and Leukemia Study Group): Prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia; Part 1: Univariate analysis. Jpn. J. Clin. Oncol., 15: 3-12, 1985.
- 9) Hiyoshi, Y., Fujimoto, T., Kuriya, N., et al. (Children's Cancer and Leukemia Study Group): Prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia; Part II: Multivariate analysis. Jpn. J. Clin. Oncol., 15: 13-23, 1985.
- 10) Poplack, D.G.: Acute lymphoblastic leukemia in childhood. Pediatr. Clinics. North. Am., 32: 669-697, 1985.

11) Miller, D.R., Leikin, S., Albo, V., et al. : The use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. *Cancer Chemother. Rep.*, **64** : 381-392, 1980.

12) Ortega, J. A., Nesbit, M. E. Jr., Donaldson, M. H., et al. : L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res.*, **37** : 535-540, 1970.

13) Miller, D.R., Leikin, S., Alvo, V., et al. : New prognostic factors in childhood leukemia (ALL). *Pediatr. Res.*, **12** : 469, 1978.

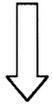
14) George, S.L., Aur, R. J. A., Mauer, A.M., et al. : A reappraisal of the result of stopping

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

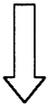
15) Aur, R. J. A., Simone, J. V., Hustu, H. O., et al. : Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **291** : 1230-1234, 1974.

16) Sather, H., Coccia, P., Nesbit, M., et al. : Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemia. A report from Children's Cancer Study Group. *Cancer*, **48** : 370-376, 1981.

17) Gustafsson, G. and Kreuger, A. : Sex and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **5** : 243-250, 1983.



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



結論

1. 3年間以上完全寛解 139 例のうち, 35 例(25.2%)が 6 年までに再発した。
2. 小児 ALL の 6 年間以上初回完全寛解は, 治癒と考えられる。
3. 初診時血小板数 100,000/mm³ 以下の群で, 高い再発率であった(34.8%)。
4. 発症時の予後因子は, 晩期再発とは無関係であった。
5. 中枢神経白血病予防治療法と多剤併用療法による維持療法の導入後は, 5 年以後の再発率が減少した。
6. MTX 間歇大量静注療法による維持療法では, 継続経口療法に比較して 3 年後の髄外再発が少なかった。
7. 治療は 3 年間以上継続しても, 再発率に差はなかった。