

— 原 著 —

当科における過去 15 年間の白血病治療成績

大 竹 正 俊, 北 村 太 郎, 石 飛 真 美 子
武 山 淳 二, 高 田 美 和 子, 高 柳 勝
山 本 克 哉, 村 田 祐 二, 加 藤 晴 一
中 川 洋

はじめに

小児白血病の治療成績は過去 20 年間に飛躍的に向上し, 急性リンパ性白血病 (以下 ALL と略す) においては 70% の治癒率が得られている。一方, 急性骨髄性白血病 (以下 AML と略す) においては 30~40% の治癒率であり, 成人型および若年型慢性骨髄性白血病 (以下 CML と略す) は骨髄移植なしには治癒は得られないとされている¹⁾。

当科においては 1982 年以後, 東北大学加齢医学研究所発達病態 (以下東北大学加齢研と略す) および東北大学小児科の協力の下に小児白血病の治療を行っており, 1996 年 9 月までの過去約 15 年間の治療成績を報告する。

対象および方法

1982 年 1 月より 1996 年 9 月までに当科において白血病として治療した患者 68 名のうち, 他院より中枢神経系白血病予防治療ないし感染症の治療のため紹介された 4 例, および当院にて白血病と診断後 30 日以内に他院に転院した 9 例を除いた 55 名を対象とした。

治療プロトコールおよびリスク分類は東北小児白血病研究会プロトコールに準じた²⁾。当会における標準リスク群 ALL の定義としては 1983 年から 1994 年までは, 年齢 2~9 歳, 初診時白血球数 25,000/ μ l 未満, 非 T 非 B または common ALL とし, 治療法を大幅に改変した 1995 年以後は年齢 1~9 歳, 白血球数 50,000/ μ l 未満とし, そ

れぞれの標準リスク群以外を高リスク群 ALL として治療した。

AML の治療としては 1985 年までの 2 例は VAPA 療法³⁾の一部改変, 1992 年までの 4 例は AML-BFM78 プロトコール⁴⁾, 1993 年の 1 例は ACMP 二段療法⁵⁾, 1994 年以後の 3 例は AML-BFM87 プロトコール⁶⁾にて治療を行い, ダウン症候群に合併した急性巨核芽球性白血病は Low does Ara-C 療法⁷⁾を施行した。1 例の Ph¹ 陽性 CML に対してはインターフェロン- α 療法を行った。

統計処理は 1996 年 9 月 30 日の時点で無病生存率推定値を Kaplan-Meier 法により求め, 有意差の検定は, log-rank 法を用いた。

尚, 当科初診後 30 日以内に転院した症例についても検討を行い, また予後調査を行った。

結 果

55 例の内訳は ALL が 43 例, AML が 11 例, Ph¹ 陽性 CML が 1 例であった。ALL の内訳は Early pre-B ALL が 42 例で, そのうち CD10 陽性が 36 例, 陰性が 6 例, T-ALL は 1 例のみであった。AML11 例のうち FAB 分類 M1~M3 が 6 例, M5, 2 例, 疑いを含めた M7 が 3 例であった。年代別では 1982 年から 1990 年に ALL 19 例, AML 6 例の計 25 例, 1991 年から 1996 年では ALL 24 例, AML 5 例, Ph¹ 陽性 CML 1 例の計 30 例であった (表 1)。

年度別・疾患別の患者数の推移では 1990 年までの 9 年間で年間平均 2.8 人, 1991 年からの 6 年間で年間平均 5 人であったが, 最近の 3 年間では 6.3

表1. 当科にて治療した患者の年度別疾患別分類

	1982-1990	1991-1996	Total
ALL	19	24	43
Early pre-B ALL	19	23	42
CD10 (+)	17	19	36
CD10 (-)	2	4	6
T-ALL	0	1	1
AML	6	5	11
M1	2	0	2
M2	1	2	3
M3	1	0	1
M5	1	1	2
M7	1 (?)	2	3
CML	0	1	1
Total	25	30	55

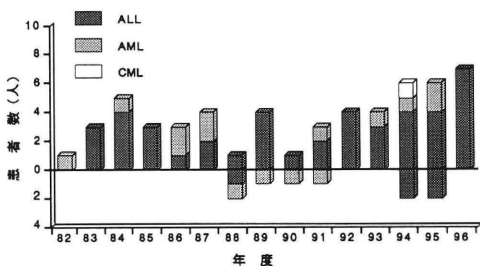


図1. 年代別・疾患別患者数

人と増加していた(図1)。図の下段には初診後30日以内に転院した9症例(転院先は東北大学加齢研7例, 東北大学小児科2例)の患者数および病型を示したが, 1990年までは4例中3例がAML, 1例がALLであり, 1991年以後では5例中4例がALL, 1例がAMLであった。年齢構成では,

ALLは4歳に患者数のピークを認めたが, AMLではピークはみられなかった。

ALLの完全寛解率は41/43, 95.3%であり, 2例に寛解が得られなかった。1例は白血球数415,000/ μ lの乳児白血病であり, もう1例は1996年の症例で, 標準リスク群ながら, 化学療法開始1週間後より間質性肺炎に罹患し, 人工呼吸管理等で治療するも改善得られず死亡した。ALLの5年無病生存率(\pm SE)は73.3 \pm 8.6%であり, 4年以後の再発例は現在のところみられていない。また, 年代別の治療成績を比較検討したが, 統計学的有意差はみられなかった(図2)。

ALLのうち高リスク群として治療を行った22例と標準リスク群の21例の比較では5年無病生存率はそれぞれ65.3 \pm 13.8%と80.4 \pm 10.5%で統計学的有意差は認めなかった(図3)。

AMLにおいては完全寛解率は10/11, 90.9%であり, 5年無病生存率は64.6 \pm 17.5%であった。年代別では1990年以前の5年無病生存率は31.2 \pm 24.5%であったが, 1991年以後の5例では全例寛解を維持している。しかしながら, 症例数が少ないため統計学的有意差は認めなかった(図4)。

当科にて寛解導入療法を施行した55例の転帰では, 寛解生存例が44例(80%)でうち35例は当科にて経過観察中, 5例は東北大学加齢研にて骨髄移植が施行され寛解を継続している。4例は遠方に転居のため最近の詳細は不明である。再発生存例は1例のみで, 化学療法終了約2ヵ月後の1995年7月に中枢神経系単独再発した症例であるが, 当科で再寛解導入後, 1996年9月に東北大

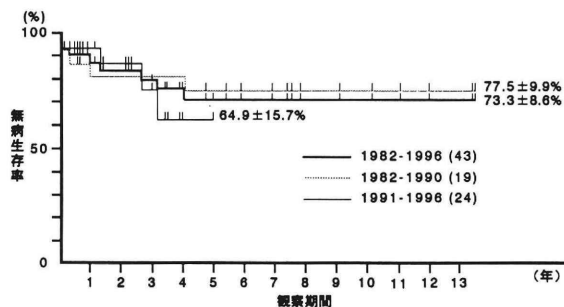


図2. 年代別 ALL 生存曲線

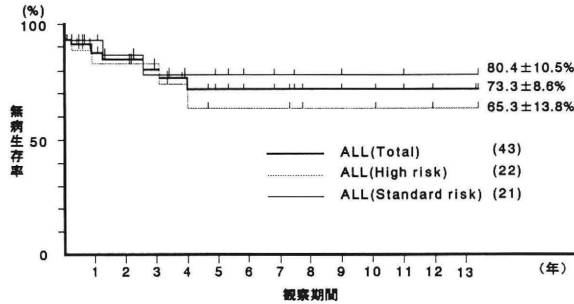


図3. リスク別 ALL 生存曲線

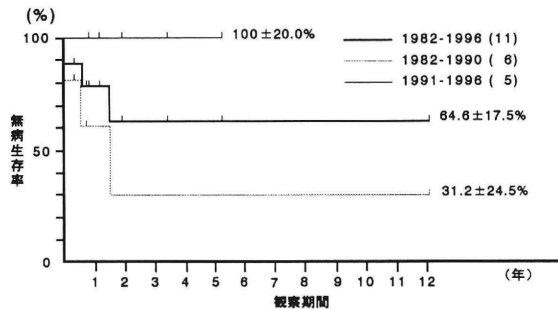


図4. 年代別 AML 生存曲線

表2. 当科にて治療した患者の転帰

	ALL	AML	CML	Total
寛解生存	35	8	1	44
当科にて経過観察中	30	5	0	35
他院にて経過観察中	4	0	0	4
他院にて BMT 施行	1	3	1	5
再発生存	1	0	0	1
他院にて BMT 施行	1	0	0	1
寛解中死亡	1	0	0	1
再発死亡	4	2	0	6
当科にて	3	1	0	4
他院紹介後	1	0	0	1
他院にて BMT 施行後	0	1	0	1
非寛解死亡	2	1	0	3
Total	43	11	1	55

学加齢研にて非血縁者間骨髄移植が施行され経過順調である。死亡例は ALL 7 例, AML 3 例の計 10 例であり, 1 例の ALL の寛解中死亡例は 1987 年に輸血後の B 型劇症肝炎で死亡した症例である (表 2)。

1985 年以後, ALL 2 例, AML 4 例, Ph⁺ 陽性 CML 1 例の計 7 例の骨髄移植が東海大学小児科および東北大学加齢研にて施行された。第 1 例目の AML 第二寛解期の症例は HLA 不完全一致の同胞より東海大学小児科において施行されたが, 生着不全に移植後感染症を合併して死亡している。残りの 6 例に関しては, 現在のところ全例寛解生存中である。Ph⁺ 陽性 CML の 1 例は当科でインターフェロン- α 療法を施行後, 慢性期に骨髄移植が施行され経過順調である。尚, 最近の 2 例は骨髄バンクを通しての非血縁者間骨髄移植であり, さらに 1995 年 7 月発症の M7 の 1 例が 1997 年 1 月に東北大学加齢研において非血縁者間骨髄移植の予定となっている (表 3)。

初診後 30 日以内に東北大学加齢研ないし東北大学小児科に転院した症例は 1988 年以後 9 例を数えたが, MDS および AML (うち M0, 2 例) の 4 例は再発ないし非寛解死亡しており, ALL の死亡 2 例も, 白血球数 $153,200/\mu\text{l}$ および $532,200/\mu\text{l}$ の超ハイリスク例であった。最近の ALL 3 例は寛解生存中であるが, うち 2 例は治療開始 14 日目の

表3. 他院にて骨髄移植を施行された症例の転帰

症例	診断名	移植年度	BMT 施行施設	移植時の状態	ドナー	転帰
1	AML (M1)	1985	東海大学小児科	第二寛解期	血縁者	死亡 (生着不全)
2	AML (M1)	1986	東北大学加齢研	第一寛解期	血縁者	寛解生存
3	AML (M3)	1987	東北大学加齢研	第一寛解期	血縁者	寛解生存
4	CML	1995	東北大学加齢研	慢性期	血縁者	寛解生存
5	ALL	1995	東北大学加齢研	第一寛解期	血縁者	寛解生存
6	ALL	1996	東北大学加齢研	第二寛解期	非血縁者	寛解生存
7	AML (M5)	1996	東北大学加齢研	第一寛解期	非血縁者	寛解生存

表4. 初診後 30 日以内に転院した症例の転帰

症例	診断名	転院年度	転院先施設	転帰
1	ALL	1988	東北大学加齢研	再発死亡
2	AML (M0)	1988	東北大学加齢研	再発死亡
3	MDS	1989	東北大学小児科	非寛解死亡
4	AML (M3)	1990	東北大学加齢研	再発死亡
5	AML (M0)	1991	東北大学加齢研	非解中死亡
6	ALL	1994	東北大学加齢研	寛解中死亡
7	ALL	1994	東北大学加齢研	寛解生存
8	ALL	1995	東北大学小児科	寛解生存
9	ALL	1995	東北大学加齢研	寛解生存

骨髄中芽球比率がそれぞれ 91.6% および 53.2% であり、初期治療に対して反応不良として紹介した症例である (表4)。

考 察

今回の治療成績では、ALL は 5 年無病生存率 73.3% と、現在一般に言われている治療成績に一致した¹⁾。一方、AML に関してはまだ観察期間が短く結論付けは出来ないが、著しい成績の向上がみられた。その一番の理由は BFM プロトコールの実施と考えられた。

BFM グループは AML-BFM83 プロトコールの治療研究より AML を 2 群にリスク分類できるとしている。すなわち、低リスク AML は全 AML 159 例中の 32% を占め、6 年無病生存率 84% と高い治癒率を示し、第一寛解期の骨髄移植の適応はないとし、一方、残りの高リスク AML の化学療法での 6 年無病生存率は 31% と低値であり、第一寛解期の骨髄移植を勧めている⁸⁾。本邦において

も最近、公的骨髄バンクの登録者が増加し、非血縁者間骨髄移植が盛んに行なわれるようになり、これまで予後不良であった AML の成績が更に向上することが期待される。

1985 年以後、7 例の骨髄移植を東海大学小児科および東北大学加齢研に依頼したが、第 1 例目の HLA 不完全一致例を除いた 6 例は全例寛解継続中で順調に経過している。前述したごとく公的骨髄バンクを通してのドナーの得られる可能性が高くなり、今後は高リスク AML および再発 ALL に対しての非血縁者間骨髄移植が増加し、患者の需要に対する移植施設の供給の問題が出てくるものと思われる。

当科初診後 30 日以内に東北大学加齢研および東北大学小児科に転院した症例は 9 例中 6 例が死亡の転帰をとっており、残る 3 例の生存例中 2 例の ALL も寛解導入療法開始 14 日目の骨髄中芽球比率が高値で初期治療に対しての反応不良例であり、今後の予後は楽観できないと思われる。従って、転院例のほとんどは当科において選択された予後不良例であり、当科での治療成績もこのことを考慮する必要はあると考える。

最後に急性疾患患者を平行して診ていかざるを得ない市中病院での白血病の治療は自ずと限界があり、当科での現状では骨髄移植や難治例に関しては大学病院での治療が妥当と考えられ、残りの患者については連絡を密にして今後とも可能な限り与えられた役割を果たしていく予定である。

ま と め

- 1) 1982 年 1 月より 1996 年 9 月までの約 15

年間に当科で寛解導入療法を施行した55例 (ALL 43例, AML 11例, Ph⁺陽性CML 1例)の治療成績を報告した。

2) 完全寛解率および5年無病生存率はALLではそれぞれ95.3%, 73.3±8.6%, AMLではそれぞれ90.9%, 64.6±17.5%であり, 特にAMLの治療成績の向上がみられている。

3) 同時期に7例の骨髄移植(ALL 2例, AML 4例, CML 1例, 血縁者間, 非血縁者間それぞれ5例, 2例)を東海大学小児科および東北大学加齢研発達病態に依頼し, HLA不完全一致同胞より東海大学小児科において行なわれた第1例目を除いた6例は全例寛解生存中である。

4) 同時期に初診後30日以内に転院した9例 (ALL 5例, AML 3例, MDS 1例)のうち1994年以後に紹介した3例のALLを除いた6例は死亡し, 予後不良例であった。

稿を終えるにあたり, 常に適切な助言を賜りました東北大学加齢研発達病態分野助教授, 土屋 滋先生をはじめとした東北大学の諸先生方に深謝いたします。

尚, 本論文の要旨は第29回東北小児白血病研究会(1996年11月, 仙台市)において発表した。

文 献

1) Pui C-H.: Childhood leukemias. N. Engl. J.

Med. **332**, 1618-1630, 1995.

- 2) 林 正 他: 小児急性リンパ性白血病のリスク因子別治療成績. 日小血誌 **1**, 40-45, 1987.
- 3) Weinstein, H.J. et al.: Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. N. Engl. J. Med. **303**, 473-478, 1980.
- 4) Creutzig, U. et al.: Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German Cooperative Study AML-BFM-78. Blood **65**, 298-304, 1985.
- 5) 気賀沢寿人 他: 小児急性非リンパ性白血病に対するACMP二段療法の治療成績. 臨床血液 **26**, 36-41, 1985.
- 6) Creutzig, U. et al.: Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the childhood acute myelogenous leukemia study BFM-87. J. Clin. Oncol. **11**, 279-286, 1993.
- 7) 飯塚敦夫 他: モザイク型ダウン症候群に発症した急性巨核芽球性白血病 (AMKL) の1例. 日児誌 **92**, 1598-1603, 1988.
- 8) Creutzig, U. et al.: Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. Blood **75**, 1932-1940, 1990.