

綜 説

小児白血病の全治の可能性

赤 羽 太 郎

信州大学医学部小児科学教室

CURABILITY OF CHILDHOOD LEUKEMIA

Taro AKABANE

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

Key words ; 小児白血病 (childhood leukemia)  
全治 (curability)  
予後要因 (prognostic factors)  
化学療法 (chemotherapy)  
"聖域" 療法 ("sanctuary" therapy)

I はじめに

小児の臨床において白血病の診断をはじめてその両親に告げる際、両親の受けるショックはあまりにも大きく、疑いや、恐れや、罪の意識が複雑にからみあって必ず次の質問となつてかえってくる。「白血病はなおらないでしょうか」と。われわれはこれまで、直面する両親の動揺に対し、将来における本症の治療上の進歩についてその希望を話してあげることにしてきた。しかし、幸いなことに、今日、われわれは全治の可能性について現実の問題として説明できるようにまでなってきた。

近年、小児急性白血病に対する治療法の進歩により、その寛解期間、生存期間が著しく延長し、特に急性リンパ性白血病の5年生存率が上昇するとともに、全治への関心がたかまり、全治の可能性について種々論議が展開されている<sup>1)~3)</sup>。

本稿では、これらの論議に関連して、小児白血病の全治の可能性をめぐる最近の問題について論述したい。

II 小児急性白血病における全治への挑戦

本邦における小児白血病の年間発生数はおおよそ

1,000例と推定されており、小児がんの過半数を占めている。一般に、がんは成人の疾患であるという印象がもたれ、事実、この例数をみてもわかるように成人のがんの発生数に比べれば決して多いものではない。しかしながら、小児の死亡原因順位からみると、がんは事故に次いで第2位にランクされ、疾病としては首位に当たり、本来ならば、未来に向けて成長すべき小児が不幸な転帰をとらざるをえないところに重大な意義がある<sup>4)</sup>。しかもその経過は周知のごとく疼痛、出血、感染を伴い最も悲惨の疾患の1つにあげられている。

本症は1940年代までは何ら有効な治療法がなく約3カ月の生存期間であった。1948年、ハーバード大学小児メディカルセンターのFarberら<sup>5)</sup>によって、aminopterinが使用され、白血病患児のあるものは寛解がえられるようになった。これは小児のみならず成人を含めてがんに対する化学療法のススタートであり、最初のモデルでもあった。その後、6-mercaptopurineが本邦にも導入され、著者らがはじめて小児急性白血病の2例の治療に用いて寛解をうることができた<sup>6)</sup>。続いて、多剤併用療法が登場し、補助療法、"聖域"療法の進歩とあいまって長期生存例が増加した。さらに、集学的治療によって5年生存率は向上し、

特に急性リンパ性白血病の5年生存率は最近になって60~70%に達するに至った<sup>7)</sup>。

わが国の小児急性白血病の治療成績も著しく向上し<sup>8)</sup>、5年以上長期生存例の実態調査によれば1974年83例、1977年137例、1979年319例と2年前の2、3倍にも達している<sup>10)</sup>。

このような小児白血病の治療の進歩のなかで、全治の問題が学会で公式に取りあげられたのは1971年ウィーンで開催された第13回国際小児科学会のシンポジウムのときであった。「小児急性白血病の全治への挑戦」というテーマで、はじめて全治という言葉が使われた。当時としては大胆と思えるテーマであり、著者もシンポジストとして、中枢神経系白血病の予防について強調した。

その後9年を経過し、昨年1980年、スペインのバルセロナで開催された第16回国際小児科学会のシンポジウムでは、「小児急性白血病の治療の進歩」をテーマに、白血病全治のための重要なトピックスが分担討議された<sup>11)</sup>。主要項目は、長期生存、中枢神経系白血病の予防、methotrexate の間歇療法、予後要因、髄外再発などであった。白血病全治へのアプローチに関する最近の動向を知る上からきわめて意義の高いものであった。著者に与えられた分担テーマは予後要因に関するものであり、その一部は後述する<sup>11)</sup>。シンポジウム全体を要約すると、これまで生存期間の延長を治療目標としてきたが、1部の小児白血病では全治可能となったことから全治を実際の目標とする治療対策が確立されなければならないというのが結論であった。白血病治療の夢であった全治（完全治癒）という言葉が現実のものとなってきたことに深い感銘をうけた。

現在、白血病の治療を何時頃中止すべきかという重大な問題に直面している。完全寛解を5年間維持することが可能ならば、長期間化学療法剤を投与する危険性を考慮しなければならないであろう。文献上では2.5~5年で治療が打ち切られている<sup>12)13)</sup>。この中止の時期に関して確定的な結論に達しているわけではないが、われわれも原則的に3年で中止している。2.5~3年完全寛解を維持した例で治療中止後再発する頻度は25%といわれる<sup>13)</sup>。これらの多くは中止後1年以内に骨髄再発する。治療中止後2~3年経ったものでは再発が著しく少なくなり、4年目にはほとんど再発がみられていない。したがって、寛解中残存する白血病細胞の存在を的確に知る方法の開発されていない現

在、6.5年を過ぎれば全治と考えてよいのではなからうか。

### III 予後要因に基づいた化学療法

小児白血病のうち、急性リンパ性白血病を例にとってみても、形態学的、細胞化学的、免疫学的、細胞遺伝学的に heterogeneity がみとめられ、治療成績の上からも、比較的予後良好なものと予後不良なものが含まれている。そのため治療成績を向上させるためには、これらをハイリスク群とスタンダードリスク群に分けて治療する必要がある。スタンダードリスク群に対しては骨髄障害、重症感染、出血などの合併症をおこさないように標準的な治療を実施し、ハイリスク群に対しては積極的に強力な多剤併用療法を行うことが望ましい。

临床上重要な予後要因として知られているものには、年齢、性別、白血球数、リンパ節腫大、縦隔腫瘍、中枢神経系浸潤、血色素量、血小板数、リンパ芽球の形態、細胞化学、Ph<sup>1</sup>染色体、免疫グロブリン、細胞表面マーカー、導入療法に対する反応性などがある。特に予後不良因子として、年齢では1才以下の乳児と10才以上の年長児、性別では女児に比べて男児、白血球数が2万以上のもの、リンパ節腫大、縦隔腫瘍を認めるもの、血色素量が正常に近いレベルで、T細胞型マーカーを示すものなどがあり、ハイリスク群に属する。

スタンダードリスク群の治療の実際に当たっては、初回寛解を長期維持することに重点がおかれる。対象は主として Null 細胞型と未分化型である。

われわれのグループ研究の最近のプロトコール<sup>14)</sup>では、導入療法のための化学療法剤として vincristine, prednisolone, L-asparaginase を用い、維持療法として 6-mercaptopurine の連日経口投与と methotrexate の2週ごと静注を行っている。

ほとんど100%に寛解導入がえられ、2年初回完全寛解率は約85%であった。

ハイリスク群に対する治療の実際に当たっては、寛解導入率の向上と寛解期間の長期維持に重点がおかれる。対象は主としてT細胞型である。

われわれのグループ研究の最近のプロトコールでは、導入療法のための化学療法剤として vincristine, prednisolone, L-asparaginase を用い、地固め療法として VEMP (vincristine, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, prednisolone) 10日療法を2

カ月ごとに1年間、3カ月ごとに2年間行っている。なお、これらのほかに、スタンダードリスク群、ハイリスク群ともに、中枢神経系白血病の予防として methotrexate と hydrocortisone の髄注と頭蓋放射線照射を行っている。特にハイリスク群に対しては胸腺放射線照射を加えている。

これらの治療法によって従来治療成績の不良であったT細胞型の生存曲線がNull細胞型に近接し、2年初回完全寛解率は約60%に改善された<sup>15)</sup>。

#### IV “聖域”療法

小児急性白血病の経過中に中枢神経系白血病を合併する頻度が、これまで非常に高く、特に血液学的寛解に関係なく発症するため厄介な問題となってきた。中枢神経系白血病をおこせば寛解は中断され、全治をめざす治療経過中の大きな障壁となるため、骨髄再発に対し中枢神経系再発とも呼ばれている。この領域は血液・脳関門により系統的な化学療法剤の多くは作用効果が及ばず、いわゆる“聖域”となっているため浸潤をおこしやすく、安全な予防法の確立が急がれている。一般に methotrexate の髄注と頭蓋放射線照射とが行われている。

われわれのグループ研究の最近のプロトコールでは methotrexate と hydrocortisone を髄注し、頭蓋放射線療法として、年齢を考慮しながら2,400 rads を照射している。

これら予防法により頭蓋内白血病の発症は減少したものの、白血病脳症の報告が出現しその対策が急がれている。白血病脳症では脳室の拡大、くも膜下腔の拡張がみとめられ、組織学的に脱髄、毛細血管損傷、壊死像などが認められる。臨床症状は動作がにぶくなったり、物忘れがひどくなったり、学習障害、発育障害のあるものから運動失調、けいれん、昏睡に至るまで種々である。

急性白血病の延命効果を目指した治療から、全治を目標とした治療方針に移した現在、これら障害を防止するため予防法の改善に努力が傾けられている。頭蓋放射線照射量が2,000 rads 以上で methotrexate を併用している例に白質脳症の危険が大きい<sup>16)</sup>ことから、放射線量を1,800 rads 程度に減量する方法、methotrexate を間歇的に投与方法などが試みられている。予防照射前後には、CT スキャン、脳波などによるチェックが必要となる。

睾丸浸潤もまた長期生存男児例の厄介な障害であ

る。治療経過中には約10%、3年治療後中止例の約40%に発症する<sup>2)</sup>。睾丸再発の発症については、中枢神経系白血病における血液・脳関門のごとき明らかな発症機序が解明されていない。しかし、白血球数増多、縦隔腫瘤を有するT細胞型リンパ性白血病の男児例ではハイリスクと考えられる。

睾丸再発に対する治療として、両側の睾丸および周辺部に1,800~2,400 rads の放射線照射が行われ、ある程度の効果がみとめられている。

#### V 補助療法

化学療法によって骨髄抑制、免疫抑制が避けられない現行の白血病治療法では、感染症、出血などに対する補助療法の巧拙が白血病の予後に多大の影響を与えている。特に最近では重篤な感染症を合併する例が増加し、浸潤による直接死亡よりもむしろ感染症による直接死亡の方が多く、約半数を占めている。

重症感染症のなかで注意しなければならないのは、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌による細菌感染症、水痘の重症遷延化、pneumocystis carinii 肺炎、深部真菌症などである。

細菌感染症の種類は敗血症、肺炎、蜂巣織炎、膿瘍、腸炎などが多く、起炎菌は黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、クレブシエラなどが目立ち、緑膿菌による敗血症が増加している。

感染症対策としては、抗生物質療法、顆粒球輸血、 $\gamma$ -グロブリン、バイオクリーンルーム（無菌室）隔離などが行われている。抗生物質として、ペニシリン系抗生物質の ampicillin, carbenicillin, sulbenicillin, ciclacillin, ticarcillin セファロsporin系抗生物質の cephaloridine, cephalothin, cefatrizine, cefazolin, cefoxitin, cefmetazol アミノグリコシド系抗生物質の gentamicin, amikacin, tobramycin など2~3剤の併用が行われている。好中球減少に対し連続遠心血球分離装置を用いて1回に  $1 \times 10^{10}$  個の好中球を輸血し約250/mm<sup>3</sup> 上昇させることができわめて有効である。静注用ガンマプロブリンも広く用いられている。最近バイオクリーンルームが普及しつつあり、強化療法時などに利用されている。われわれが白血病小児を無菌室と一般病室別に分けて同様の強化療法を行い比較検討したところでは、無菌室の著しい効用がみとめられた。

白血症の経過中に水痘または帯状疱疹に罹患すると重篤な経過をとり、遷延化するもの、なかには急死す

るものがある。感染後すみやかに cytosine arabinoside を静注する。zoster immunoglobulin は感染後48時間以内に使用すれば有効である。

原虫症の1つである pneumocystis carinii 肺炎が増加しつつあり注目される。診断は困難なことが多いが、白血病の経過中がんこな肺炎がみられる場合には、本合併症を疑う必要があり、喀痰あるいは肺生検標本を methenamine 銀染色して、肺胞内に泡沫陽性小体を証明して確認する。治療には trimethoprim-sulfamethoxazol 配合剤が有効であり経口投与する。

深部真菌症も依然として増加の傾向にある。種類は candida, aspergillus, cryptococcus が多い。治療には amphotericin B が有効であり点滴静注する。消化管 candida 症に対しては amphotericin B 内服剤が用いられている。

出血による死亡も感染症に次ぎ、その対策が重要となる。経過中骨髄障害による血小板減少と血管内凝固症候群 (DIC) に注意する。血小板減少による出血に対しては血小板輸血が適応となり、連続遠心血球分離装置により1回に  $4 \times 10^{11}$  個の血小板を輸血することができるようになった。これは約20単位分に相当する。1回の投与で約5万/mm<sup>3</sup>の血小板数が増加する。しかし、4～5回になると血小板抗体をつくり効果がなくなってくる。DIC による出血に対してはヘパリン療法が行われている。

## VI 晩期障害

現在のところ強力かつ長期の化学療法、中枢神経系白血病予防のための頭蓋放射線照射と methotrexate 髄注は欠かすことができない治療法であるが、全治への期待が大きくなればなるほど晩期障害がクローズアップされてくる。

米国ではこれら障害をできるだけ少なくするため、晩期障害研究グループが組織化され広汎な検討が進められている<sup>17)</sup>。その実態調査によれば、110例の5年生存例のなかに21例の晩期障害がみとめられている。主なものには学習障害、無月経、性腺機能不全、脳症、慢性肺疾患、てんかん、慢性肝疾患、腸管切除、慢性歯肉疾患、摘脾、顔面拘縮、発育障害、骨粗鬆、聴力障害などがみとめられている。今後これらの晩期障害を残さない完全治療にもっていくためには、抗白血病作用と副作用の両面からの一層の検討が必要となるらう。

## VII 全治と今後の問題点

小児急性白血病のうちリンパ性白血病以外の病型における全治への見通しは今のところ暗い。骨髄性あるいは単球性白血病はリンパ性に比べ、寛解導入率は低く、生存期間も短い。新しい薬剤による多剤併用療法の導入、細胞回転の立場から新しい投与法の開発などに取り組みねばならないであろう。

われわれのグループ研究の最近のプロトコールは DCVP (daunomycin, cytosine arabinoside, vincristine, prednisolone) 療法と ACMP (adriamycin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, prednisolone) 療法を試みている。前者は今のところ1年初回完全寛解率が約85%と改善傾向にあり、後者はさらに強力な化学療法であり、骨髄抑制も著しいが寛解率もやや優れている。

このような結果から推測されることは、急性骨髄芽球性白血病はリンパ芽球性白血病と生物学的に著しく異なることである。今後すべての症例を全治させるためには、白血病芽球のより詳細な生物学的特徴を究明する必要がある。

現在、予後との関連から、白血病芽球の生物学的特徴について、検討中であるが、その成績<sup>11)</sup>について簡単にふれておきたい。

白血病の病因は依然として解明されていないが、病因解析に関する知見から推測すれば、白血病は分化、成熟する能力を損なった造血幹細胞から派生すると考えられる。造血幹細胞のどの段階で白血病化するかは明らかにされていないが、小児急性白血病の経過中造血幹細胞の動態には著しい変動がみとめられる。初診時には CFU-C の形成は不良でクラスターの形成が多く、寛解期には正常化するものが多い。初回完全寛解期間が短い早期再発例と長期寛解持続例の CFU-C は、早期再発例で有意に低下していることが特徴的である。このことは白血病の活動性を知り、再発を予知するパラメーターとしても臨床上役立つのではないかと考える。

白血病性リンパ芽球は免疫学的に common ALL, T-ALL, B-ALL などに分けられており、小児では common ALL が約60%を占め最も多い。T-ALL は約20%、B-ALL は約5%を占め、前述のごとく予後不良因子にあげられている。

これらリンパ芽球の表面微細構造を電顕的に観察し、表面平滑なものを L<sub>0</sub> 型、少数の桿状の微絨毛を有す

るものを L<sub>1</sub> 型、多数の長い糸状の微絨毛を有するものを L<sub>2</sub> 型の 3 型に分類し予後との関係を検討すると、L<sub>0</sub> 型の予後は L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> 型に比べ著しく良好であり、長期生存例の多いことが知られた。

リンパ芽球の酵素マーカーとして terminal deoxynucleotidyl transferase の役割が重視されており、T 細胞型で強陽性、common-ALL で陽性を示し、成熟したリンパ球では陰性であり、寛解中に残存する白血病細胞の検索に有用と思われる<sup>18)</sup>。

白血病の経過中の cytostatic activity の推移をみると、増悪期には低値を示し、病勢を反映することが示唆されている。これらパラメーターによって再発を早期に予知し、病勢を判断して適正な治療にもっていくことは、難治例を治癒せしめるために重要なことである。

## VIII おわりに

小児白血病の病因は依然としてペールにつつまれており、病因の解明なくして本症の全治は本質的にはありえないであろう。しかしながら、臨床的に本症の治療成績は向上し、絶望の時代から全治への挑戦の時代に移行し、今日、小児の急性リンパ性白血病の 1 部では全治への可能性が現実のものとなってきた。

今後、すべての病型の白血病に対し、全治を目標とした治療計画を立てることができるようになるためには、白血病の生物学的特徴をもっと深く解明する必要がある。さらに、全治への期待が大きくなればなるほど、晩期障害を残すことなく、完全に治癒せしめることが要求される。また、長期生存し治療を中止することのできた患児やその両親の生活指導も重要な問題として台頭しており、集学的アプローチの必要性が痛感される。

## 文 献

- 1) Mauer, A. M. : Therapy of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood*, 56 : 1-10, 1980
- 2) Miller, D. R. : Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*, 27 : 269-291, 1980
- 3) 赤羽太郎, 山田幸宏 : 小児白血病. *小児医学*, 14 : 776-795, 1980
- 4) 赤羽太郎 : 小児白血病の診療, P. 5, 金原出版, 1974
- 5) Farber, S., Diamond, L. K. and Mercer, R. D. : Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*, 238 : 787-793, 1948
- 6) 赤羽太郎, 宮川 浩, 窪田 泰 : 6-Mercaptopurine を使用した小児急性白血病の 2 例. *小診療*, 19 : 520-524, 1956
- 7) Mauer, A. M. : Long-term survival in children with acute lymphocytic leukemia. *Proc 16th Internat Congress of Pediatr, Barcelona*, 1980
- 8) 伊勢 泰 : 小児急性白血病の治療の現況. *日医事新報*, 291 : 26-31, 1980
- 9) 藤本孟男, 佐々木邦明, 新垣義清 : 急性リンパ性白血病の治療成績と予後因子. *小児科*, 21 : 1465-1470, 1980
- 10) 井沢 道, 桜井 実, 神谷 斉, 川口 寛 : 小児急性白血病長期生存 (5 年以上) 例の全国調査結果. *医学のあゆみ*, 115 : 471-473, 1980
- 11) Akabane, T. : Early detection of relapse during the treatment of childhood acute leukemia. *Proc 16th Internat Congress of Pediatr, Barcelona*, 1980
- 12) Aur, R. J. A., Simone, J. V., Hustu, O., Verzosa, M. and Pinkel, D. : Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 291 : 1230-1234, 1974
- 13) George, S. L., Aur, R. J. A. and Mauer, A. M. : A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med*, 300 : 269-273, 1979
- 14) 赤羽太郎, 伊勢 泰, 小出 亮, 植田 稔, 月本一郎, 長尾 大 : 小児白血病の共同治療成績と 2, 3 の問題. 厚生省がん研究「がんの集学的治療の研究」1979

- 15) Akabane, T., Sugita, K. and Komiyama, A. : T-cell type acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Jpn J Clin Oncol*, 9 : 387-396, 1979
  - 16) Pizzo, P. A., Poplack, D. G. and Bleyer, W. A. : Neurotoxicities of current leukemia therapy. *Am J Ped Hematol Oncol*, 1 : 127-140, 1979
  - 17) Meadows, A. T. : The late effects of treatment for childhood cancer. *The Children's Cancer Assoc of Japan*, 1980
  - 18) McCaffrey, R. P., Harrison, T. A., Parkman, R. P. and Baltimore, D. : Terminal deoxy-nucleotidyl transferase activity in human leukemic cells and in normal human thymocyte. *N Engl J Med*, 292 : 775-780, 1975
- 

(56. 1. 8 受稿)