

学位論文題名

小児急性白血病予後予測因子としての
寛解導入療法初期における尿中リン排泄量の検討

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

小児の急性白血病の治療成績は近年飛躍的に向上しており、これにはリスクに応じた治療を行う層別化治療が大きな役割を果たしている。層別化の際には染色体異常、遺伝子異常などに加えて初期治療に対する反応性も重要な因子となる。

ところで、急性白血病に対する寛解導入療法初期には、腫瘍細胞の崩壊により尿中リン排泄量、尿中尿酸排泄量が増加することが報告されている。このことに伴う生化学的な異常は腫瘍崩壊症候群(ATLS)として知られているが、腫瘍量の大きい例、細胞増殖速度の速い例、白血病細胞の化学療法に対する感受性が高い例でATLSをきたしやすいとされている。

我々は、以前急性リンパ性白血病(ALL)において初期治療時の尿中リン排泄量が予後予測因子となりうる可能性を報告した。今回、ALLについてさらに蓄積した症例を加え、また急性骨髄性白血病(AML)においても検討を行った。

【対象と方法】

ALL ; 1990年1月から2008年12月の間に、新たに初発のALLと診断された110例を対象とした。早期死亡例や十分な検査結果の得られなかった例を除外し、残る93例を解析の対象とした。93例のうち、16例はH-90プロトコールにより治療され、22例は日本小児白血病研究会(JACLS) ALL-97プロトコール、4例はJACLS ALL-01pプロトコール、51例はJACLS ALL-02プロトコールにより治療された。患者は、年齢や白血球数、白血病細胞の染色体異常などの予後因子によりリスク分けされ、そのリスクに応じた治療が行われた。それぞれのプロトコールでは、寛解導入療法の最初の3日間はprednisolone(PSL)のみの投与(H-90およびJACLS ALL-97)、または同量のPSLに加えてmethotrexateの脳脊髄腔内投与(JACLS ALL-01pおよびALL-02)のいずれかであった。

AML ; 1990年1月から2008年12月の間に、新たに初発のAMLと診断された45例を対象とした。FAB分類M3、ダウン症候群に伴うM7の症例は治療プロトコールが異なるために除外した。また、早期死亡例や十分な検査結果の得られなかった例を除外し、残った31例の患者を検討の対象とした。31例のうち7例はANLL 91プロトコールにより治療され、20例はAML 99プロトコール、4例はAML 05プロトコールにより治療された。患者は、年齢と初発時白血球数、細胞遺伝学的検査によりリスク分けされ、そのリスクに応じた治療が行われた。いずれのプロトコールでも、寛解導入療法の最初の5日間はetoposideの単剤投与を行った。ANLL91では1日目にmethotrexateとcytarabineの脳脊髄腔内投与が行われた。

腫瘍崩壊症候群の予防のために、すべての症例に十分量の輸液、尿のアルカリ化およびallopurinolの経口投与を行った。治療前後に腎機能障害を呈した例はなかった。

尿の生化学検査は、24時間蓄尿による一部尿を用いて、寛解導入療法開始前と開始直後の連続する3日間行った。

統計解析については、カテゴリー変数はカイ2乗またはFisherの正確検定を用い、連続変数についてはStudentのt検定またはMan-WhitneyのU検定を用いた。生存率は

Kaplan-Meier 法を用い log-rank 検定を行った。予後予測因子の検定では、多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。統計計算は SPSS 11.0J for Windows (SPSS Japan Inc.) を用いて行い、P 値は 0.05 未満を有意と考えた。

【結果】

ALL ; 93 例の患者について、治療プロトコールによる患者特性や長期予後に有意差はなかった。患者を再発群 (n=19) と非再発群 (n=74) に分類したところ、尿中リン排泄量は、1 日目 (P=0.032), 3 日目 (P=0.018) および 3 日間の平均値 (P=0.006) が非再発群で有意に高値であった。尿中尿酸については有意差を認めなかった。1 日目の尿中リンが 14.5mg/kg/日以上かそれ未満かによって患者を高リン排泄群 (n=54) と低リン排泄群 (n=39) に分類したところ、全生存率および無病生存率は高リン排泄群で有意に優れていた (P = 0.028, P < 0.001)。これまでに報告されている小児 ALL の予後良好因子 (初発時の白血球数が 10,000/ μ l 未満, 年齢が 1 歳以上 10 歳未満, 細胞遺伝学的検査にて TEL-AML1 または高 2 倍体を伴うもの) を加えて多変量解析を行ったところ、今回の研究では尿中リン排泄量が 14.5mg/kg/日以上であることが、寛解維持を予測する上で統計学的に有意な独立した因子であることが判明した (Odds 比 6.72, 95% 信頼区間 1.96-23.03, P=0.002)。

AML; 31 例の患者について、治療プロトコールによる患者特性や長期予後に有意差はなかった。初回寛解導入療法後に完全寛解 (CR) となったか否かで患者を CR 群 (n=26) と非 CR 群 (n=5) の 2 群に分類したところ、尿中リン排泄量は 1 日目 (P=0.005), 2 日目 (P=0.041) および 3 日間の平均値 (P=0.042) が CR 群で有意に高値であった。尿中尿酸については有意差を認めなかった。1 日目の尿中リン排泄量が 14.5mg/kg/日以上かそれ未満かによって患者を高リン排泄群 (n=23) と低リン排泄群 (n=8) に分類したところ、全生存率および無病生存率は高リン排泄群で優れている傾向があった。これまでに報告されている小児 AML の予後良好因子 (初発時の白血球数が 100,000/ μ l 未満, 年齢が 2 歳未満, 染色体分析にて t(8;21) または inv(16) を伴うもの) を加えて多変量解析を行ったところ、今回の研究では尿中リン排泄量が 14.5mg/kg/日以上であることが、初回治療後の CR を予測するにあたって統計学的に有意な独立した因子であることが判明した (Odds 比 8.67, 95% 信頼区間 1.34-29.88, P=0.026)。

【考察と結論】

小児 ALL では、初期治療反応性の指標として治療開始 1 週間後の末梢血中芽球数や、治療開始 1-2 週間後の骨髄中芽球数を用いる方法がすでに確立しており、その後の層別化治療の決定に重要な役割を果たしている。しかし、顕微鏡下での芽球数の算出は時として客観性に欠ける可能性がある。また、初発時の末梢血中芽球が少ない症例においては、評価そのものが困難である。

一方、小児 AML においては初期治療反応性の評価として用いられているのは、一般的には初回寛解導入療法で寛解となったか否かであり、この方法では初回治療自体を層別化することは不可能である。

これらに対して、尿中リン排泄量はどの施設でも安価、迅速、簡便に測定できる。また、末梢血中に芽球が乏しい症例でも有用であり、定量的かつ非侵襲的であるという利点もある。治療開始早期にその後の治療反応性を予測することができれば、特に AML においては初期治療自体を層別化することができるかもしれない。これにより、小児急性白血病の治療成績はさらに改善する可能性がある。今回の報告は症例数が限られているため、今後の症例の蓄積が必要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 佐々木 文章
副 査 准教授 田 中 淳 司

学 位 論 文 題 名

小児急性白血病予後予測因子としての 寛解導入療法初期における尿中リン排泄量の検討

小児急性白血病の治療成績は、染色体や遺伝子異常、初期治療に対する反応性などのリスクに応じて層別化治療を行うことで飛躍的に向上している。白血病の寛解導入療法初期には腫瘍細胞の崩壊により尿中のリンおよび尿酸排泄量が増加する。これに伴う生化学的な異常は腫瘍崩壊症候群(ATLS)として知られているが、ATLSは化学療法に対する感受性が高い例でも起こりやすいとされる。本研究では、尿中のリン、尿酸排泄量が化学療法への反応性を反映し、小児急性白血病の予後予測因子となりうるか検討した。

対象は、1990年から2008年の間に初発の急性リンパ性白血病(ALL)と診断した93例、および同期間に初発の急性骨髄性白血病(AML)と診断した31例とし、ALLの患者は最初の3日間はprednisoloneのみ、AMLの患者は最初の5日間はetoposideのみを投与した。尿中リン、尿中尿酸排泄量は24時間蓄尿による一部尿を用い、寛解導入療法開始前と直後の連続する3日間測定した。

統計解析については、カイ2乗、Fisherの正確検定、Studentのt検定、Man-WhitneyのU検定、Kaplan-Meier法および多重ロジスティック回帰分析を用いた。P値は0.05未満を有意とした。

解析の結果、ALLにおいて患者を再発群(n=19)と非再発群(n=74)に分類したところ、尿中リン排泄量は1日目(P=0.032)、3日目(P=0.018)および3日間の平均値(P=0.006)が非再発群で有意に高値であった。尿酸排泄に有意差はなかった。1日目の尿中リンが14.5mg/kg/日以上かそれ未満かによって患者を高リン排泄群(n=54)と低リン排泄群(n=39)に分類したところ、全生存率および無病生存率は高リン排泄群で有意に優れていた(P=0.028, P<0.001)。これまでに報告されている小児ALLの予後因子を加えて多変量解析を行った結果、今回の研究では治療開始1日目の尿中リン排泄量が寛解維持を予測する上で統計学的に有意な独立した因子であることが示された(Odds比6.72, 95%信頼区間1.96-23.03, P=0.002)。

AMLにおいて初回治療後に完全寛解(CR)となったか否かで患者をCR群(n=26)と非CR群(n=5)の2群に分類したところ、尿中リン排泄量は1日目(P=0.005)、2日目(P=0.041)および3日間の平均値(P=0.042)がCR群で有意に高値であった。尿酸排泄に有意差はなかった。これまでに報告されている小児AMLの予後因子を加えて多変

量解析を行った結果、今回の研究では治療開始1日目の尿中リン排泄量が初回治療後のCRを予測するにあたって統計学的に有意な独立した因子であることが判明した(Odds比8.67, 95%信頼区間1.34-29.88, P=0.026)。

本研究では、尿中リン排泄量はALLでは長期予後と、AMLでは寛解導入率と関連がみられた。この違いは、小児ALLはAMLに比較して寛解導入率が高く再発率が低いことに由来する可能性がある。両疾患においてリン排泄の動態にも差がみられたが、治療薬剤が全く異なっていること、あるいはALLがAMLに比較して腫瘍崩壊症候群を合併しやすいことなどが影響しているのかもしれない。

尿中リン排泄量は非侵襲的、迅速、簡便に測定でき、初発時に末梢血中に芽球が乏しい症例でも有用である。治療開始早期にその後の治療反応性を予測することができれば、小児急性白血病の治療成績はさらに改善する可能性がある。公開発表に際し、副査の佐々木文章教授からリンの吸収および排泄、化学療法による腎機能への影響、他の血液悪性疾患におけるリン動態、ALLおよびAMLでのリン動態の違いについて質問があった。次いで副査の田中準司准教授から尿中リン排泄量の正常値、ALLにおいてのステロイド単剤投与中の予後因子としての妥当性、他の予後予測因子との比較、ALLおよびAMLでのリン動態の違い、今後の予後因子としての有用性についての質問があった。また主査の有賀正教授からAMLの層別化指標としての有用性、カットオフ値の妥当性、尿酸排泄量への影響因子、腫瘍細胞中のリン含有量および体内腫瘍量に関する質問があったが、いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は小児急性白血病の予後因子として尿中リン排泄量が有用であるという新しい概念を提唱した点で高く評価され、今後の症例の蓄積から迅速な層別化のためのさらなる知見が得られることも期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。