Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-07-11

Absolute lymphocyte count at the end of induction therapy is a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia

Hirase, Satoshi

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2016-09-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第6722号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006722

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Absolute lymphocyte count at the end of induction therapy is a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia

寛解導入療法中のリンパ球絶対数は小児急性リンパ性白血病の予後因子となりうる。

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
（指導教員：飯島一誠教授）

平瀬　敏志

小児急性リンパ性白血病（ALL）は生物学的予後因子や初期治療反応性による層別化治療が行われ、治療成績の著明な改善が得られている。しかしALL治療後の最大のイベントは再発であり、再発例の予後は必ずしも良好とは言えない。生存率の向上のみならず、予後良好例に対する晩期合併症回避のための治療軽減の意味でも更なる予後因子の解明と治療の適正化が必要である。

近年、de novo ALLに対する寛解導入療法中の末梢血リンパ球絶対数（ALC）が予後に関連するという報告が散見されるが、ALCのcutoff値や結論は様々で、未だに一定のコンセンサスは得られていない。

本研究は、小児ALLにおいて寛解導入療法中のALCが予後因子となりうるかどうかを明らかにするために、施設小児ALLコホートを用いて後方視的にその意義を検証した。

対象は神戸大学医学部附属病院、兵庫県立こども病院、姫路赤十字病院において2002年1月から2013年12月までにJapan Association Childhood Leukemia Study group (JACLS) ALL-02 protocolで治療された1−18歳のde novo ALL患者141例とした。Ph+ALLは除外した。診療録から患者背景として年齢・性別・初診時白血球数・染色体異常/遺伝子異常の有無、治療反応性として治療開始後day15及びday33の骨髄中芽球割合、prednisolone感受性等の臨床情報を抽出した。さらに寛解導入療法開始4週間後（day29）のALC（ALC-29）を抽出し、さらにイベントの有無、転帰（生存）情報を抽出した。尚、イベントは寛解導入不応・死亡・再発・2次癌と定義した。統計解析は2群間の比較はX^2検定/Fisher正確検定（カテゴリー変数）・Mann–Whitney検定（連続変数）で行い、連続変数の解析における交絡調整は重回帰分析で行った。生存曲線の描出はKaplan-Meier法で行い、2群間の比較はログランク検定、多変量解析はCox比例ハザード回帰モデルを用いた。有意水準は$p<0.05$とした。

141例のうち127例がB前駆細胞型ALL（BCP-ALL）、10例がT細胞ALL（T-ALL）、4例が混合型白血病（AMLL/AUL）で、観察期間の中央値は67ヶ月であった。ALC-29の中央値は894 cells/μL

であり今回の解析では 750 cells/μL を cutoff point とした。

患者背景を比較すると ALC-29≥750 cells/μL 群では ALC-29<750cells/μL 群と比較すると年齢が有意に低く（p<0.0001）初診時の白血球数が 10 万 cells/μL 以上の症例が有意に少なかった（p=0.024）。また ALC-29≥750 cells/μL 群では細胞表面マーカーは T-ALL と AMLL/AUL が有意に少なかった（p<0.0001）。リスク分類は Standard risk が有意に多かった（p<0.0001）。治療反応性については、prednisolone 感受性良好な症例が ALC-29≥750 cells/μL 群で有意に多く（p=0.011）さらに ALC-29 は治療開始後 day15 の骨髄中芽球割合と負の相関関係を認めた（p=0.005）。

生存分析では、ALC-29≥750 cells/μL 群の 5 年無病生存率が 95.2±2.7%だったのに対し ALC-29<750 cells/μL 群で 84.3±4.8%と ALC-29≥750 cells/μL 群が有意に良好だった（p=0.016）。5 年全生存率においても ALC-29≥750 cells/μL 群が 100%だったのに対し ALC-29<750 cells/μL 群では 87.0±4.7%と ALC-29≥750 cells/μL 群が良好だった（p=0.0062）。多変量解析で交絡因子を調整した結果、無病生存率・全生存率において ALC-29 は独立した予後因子として示された。

T-ALL・AMLL/AUL を除いた BCP-ALL127 例で同様の生存分析を行ったところ、ALC-29≥750 cells/μL 群は ALC-29<750 cells/μL 群と比較して 5 年無病生存率（96.6%±2.4% vs82.1±5.8% p=0.0028）5 年全生存率（100% vs85.8%±5.5% p=0.0048）ともに良好だった。

また、リスク別に行った生存分析でも Standard risk で 5 年全生存率（100% vs80.0%±12.7% p=0.011）、High risk で 5 年無病生存率（100% vs80.7%±7.2% p=0.010）5 年全生存率（100% vs83.2±6.9% p=0.021）と ALC-29≥750 cells/μL 群のほうが良好であった。

本研究で、日本のプロトコールで治療を行った白血病において ALC は独立した予後因子となりうることが示された。過去の報告では、標準的な 3-4 剤の寛解導入では ALC は予後と関連し、7-9 剤の強度の強い寛解導入では予後因子としての意義が乏しいと報告されている。ALC の予後因子としての意義やそれぞれの研究での cut-off 値は治療強度の影響を受けた可能性がある。本研究で用いた JACLS ALL-02 protocol は標準的寛解導入より強度が強い 4-5 剤の薬剤が用いられており、ALC は既報の標準的寛解導入療法以外でも予後因子としての意義をもつ可能性が示された。

また本研究では ALC-29 は治療開始 15 日後の骨髄中腫瘍残存量と負の相関が認められ初期治療反応性と関連がある事が示唆された。既報では寛解導入療法中の ALC が MRD と関連があったとする報告もみられる。ALC の微小環境における病態生理は明らかではないが、寛解導入療法後に回復・再構築された自己リンパ球が骨髄微小環境において白血病細胞の排除に寄与した可能性が示唆された。

本研究は少数の pilot 研究であり、対象の多くが BCP-ALL だった。T-ALL・AMLL/AUL は少数しか含まれておらず、その意義については十分に示されたとは言えない。また小施設の研究であるため JACLS ALL-02protocol 全体での ALC の意義が示されたとも言えない。今後より大きなコホートを用いて研究を進める必要がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2624 号	氏 名	平瀬 敏志
論文題目 Title of Dissertation	寛解導入療法中のリンパ球絶対数は小児急性リンパ性白血病の予後因子となりうる。 Absolute lymphocyte count at the end of induction therapy is a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 南 博信 副 査 Vice-examiner 横崎 宏 副 査 Vice-examiner 平井 みさ子		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

小児急性リンパ性白血病(ALL)では予後因子や初期治療反応性により層別化治療が行われるが、予後不良例における生存率の向上のみならず、予後良好例に対する晩期合併症回避のために新たな予後因子の解明が必要である。近年、de novo ALL に対する寛解導入療法中の末梢血リンパ球絶対数(ALC)が予後に関連する報告されたがコンセンサスは得られていない。本研究では、小児 ALL において寛解導入療法中の ALC が予後因子となるかを明らかにするために、後方視的に検証した。

【対象と方法】

対象は 2002 年 1 月から 2013 年 12 月までに Japan Association Childhood Leukemia Study group (JACLS) ALL-02 protocol で治療された 1−18 歳の de novo ALL 患者 141 例で、Ph+ALL は除外した。診療録から年齢・性別・初診時白血球数・染色体異常/遺伝子異常、治療開始後 day 15 及び day 33 の骨髄中芽球割合、prednisolone 感受性、day 29 の ALC(ALC-29)、イベント(寛解導入不応・死亡・再発・2 次癌)の有無などの情報を抽出し、これらの関連を解析した。2 群間の比較は X^2 検定/Fisher 正確検定(カテゴリー変数)・Mann−Whitney 検定(連続変数)で、連続変数の解析における交絡調整は重回帰分析で行った。生存解析は Kaplan-Meier 法で行い、2 群間の比較はログランク検定、多変量解析は Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。

【結果】

127 例が B 前駆細胞型 ALL(BCP-ALL)、10 例が T 細胞 ALL(T-ALL)、4 例が混合型白血病(AMLL/AUL)で、観察期間の中央値は 67 ヶ月であった。750 cells/L を cutoff として ALC-29 で患者を 2 群に分け比較した。ALC-29 高値群では低値群より若年で($p<0.0001$)、初診時の白血球数が 10 万 cells/L 以上の症例が少なかった($p=0.024$)。また、T-ALL と AMLL/AUL が少なく($p<0.0001$)、standard risk が多かった($p<0.0001$)。治療反応性は、prednisolone 感受性良好な症例が ALC-29 高値群で多く($p=0.011$)、ALC-29 は治療開始後 day 15 の骨髄中芽球割合と負の相関関係を示した($p=0.005$)。

生存解析では、ALC-29 高値群の 5 年無病生存割合(95.2±2.7%)は低値群(84.3±4.8%)より良好で($p=0.016$)、5 年全生存割合も高値群(100%)は低値群(87.0±4.7%)より良好であった($p=0.0062$)。多変量解析でも ALC-29 は無病生存割合・全生存割合の独立した予後因子であった。T-ALL・AMLL/AUL を除いた BCP-ALL127 例の解析でも、ALC-29 高値群は低値群より 5 年無病生存割合、5 年全生存割合はともに良好であった。また、リスク別解析でも standard risk で 5 年全生存割合(100% vs 80 0±12.7%、$p=0.011$)、high risk で 5 年無病生存割合(100% vs 80.7±7.2%、p=0 010)、5 年全生存割合(100% vs 83.2±6.9%、$p=0.021$)と ALC-29 高値群で良好な治療成績であった。

【考察】

本研究で、本邦の小児 ALL においても ALC は独立した予後因子であることが示された。既報では 3-4 剤の標準的寛解導入では ALC は予後と関連し、7-9 剤の強度の高い寛解導入では予後と相関していない。本研究で用いた ALL-02 protocol は標準的寛解導入より強度が高い 4-5 剤の薬剤を用いており、ALC は標準的寛解導入療法以外でも予後因子となることが示された。また本研究では ALC-29 は day 15 の骨髄中腫瘍残存量と負の相関を示したが、寛解導入療法中の ALC が MRD と相関するという報告もある。寛解導入療法後に回復・再構築された自己リンパ球が骨髄微小環境において白血病細胞の排除に寄与した可能性がある。

【結語】

本研究は本邦の小児 ALL 治療(ALL-02)において寛解導入療法後の ALC が予後因子となることを示したものである。今後の小児 ALL に対する治療法を改良する上で貴重な業績であると認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。