

小児 ALL 長期生存女兒における成長障害

上田一博 (広島大学医学部小児科)

浜本和子 (広島赤十字病院小児科)

〔緒言〕

小児急性リンパ性白血病 (以下 ALL と略す) 長期生存例の増加に伴い、後期障害として成長発達障害が予測されているが、実際の障害例の報告は稀である¹⁾²⁾³⁾。

我々は、二次性下垂体性小人症を合併した ALL 長期生存女兒例の 1 例をすでに報告した⁴⁾。その後も、同様の低身長傾向が多数の症例に認められた。

広島赤十字病院で追跡中の、5 年以上経過した成長期小児 ALL 21 例中 (男児 8 例, 女児 13 例), Z-score -2.0 SD 以下の低身長を示した症例は 8 例 (男 1 例, 女 7 例) であった。また height velocity が 4.0 cm/年以下の 10 例 (男 2 例, 女 8 例) 中, 成長の停止した女児 1 例を除く 9 例に, 成長ホルモン (以下 GH と略す) 分泌能検査を行ったところ, 7 例に GH complete deficiency, 2 例に partial deficiency を認めた。

今回は, 7 年以上経過している年長女児 8 例で, 共通した成長曲線のパターンの異常が認められたので報告する。

〔対象症例および観察結果〕

対象症例は, 7 年以上長期生存している年長女児 ALL 例で, 早発性性成熟と低身長傾向を示している 8 症例である。

成長曲線を図 1 に示す。case 1 は, すでに報告した二次性下垂体性小人症合併例である。父方に低身長の家族歴があり, 家族性低身長と考えていたが, 12 歳, 133 cm とまだ十分伸び切っていない段階で初潮を迎えた。GH 分泌能検査で GH complete deficiency が認められた。抗 androgen 作用を有する cyproterone acetate⁵⁾ (CA と略す) を投与し骨成熟を抑制しながら, GH 補充療法を行ったが効果なく, 最終身長 139 cm にとどまっている。

case 2, 3, 5, 7, 8 はかなり類似した成長曲線パターンを示している。治療中より, height velocity は徐々に低下し, 初潮前の peak height velocity が不明瞭なまま, 11 歳 3 ヶ月~12 歳 6 ヶ月, 身長 131 cm~142 cm とまだ十分伸びていない段階で初潮を迎え, その後身長増加の停止をみている。GH 分泌能検査を施行した case 2, 3, 5, 7 に GH response の低下を認め, case 3, 5 に CA を併用しながら GH 補充療法を行っている。

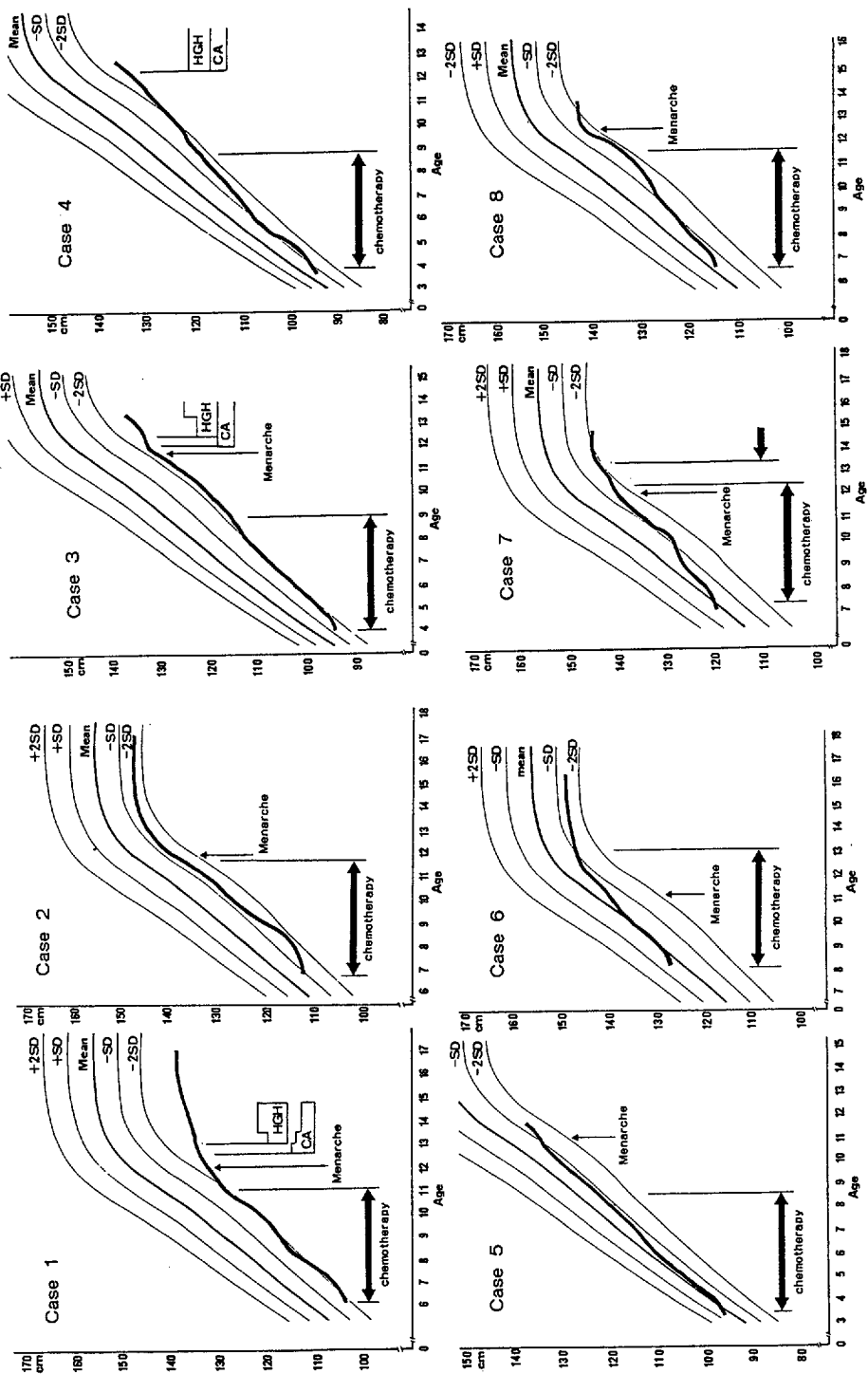


図1 年長女兒8例の成長曲線

case 4 は、まだ初潮は迎えていないが、10歳頃より乳房発達などの二次性徴が出現しており、GH response の低下を認めたため、CA 投与により骨成熟および二次性徴の進行を抑制しながら GH 補充療法を行っている。

case 6 は、chemotherapy 中の11歳2ヵ月、140 cm で初潮を迎え、最終身長は149 cm にとどまっている。

case 9 は、case 1~8 とは異った成長曲線を示し、対比するために提示した(図2)。初診時より-2.3 SD の低身長を認め、母方家系に低身長の家族歴を有し、Bone age は、暦年齢6歳2ヵ月時に3歳0ヵ月と遅延し、GH 分泌能検査では partial deficiency を認めた。Magnetic resonance imaging (MRI) で下垂体の扁平化がみられ、primary GH deficiency と考えられた。化学療法中から GH 補充療法を開始している。

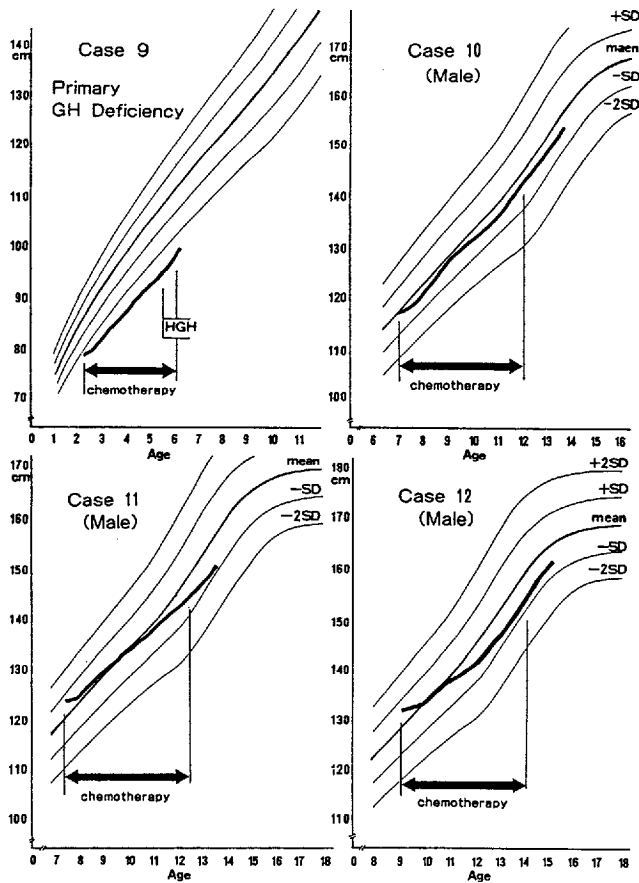
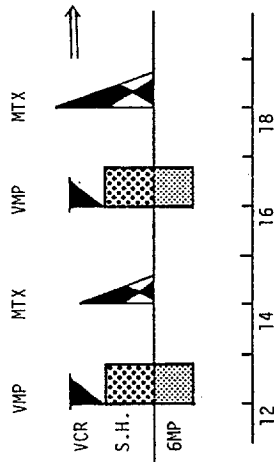


図2 対照的症例の成長曲線

HIROSHIMA ALL PROTOCOL (HL-1)

Continuation Chemotherapy



MTX: Methotrexate, i.v. push, 200 mg/M²
(Can start with smaller dose)

VMP: VCR + 6MP + S.H. pulse

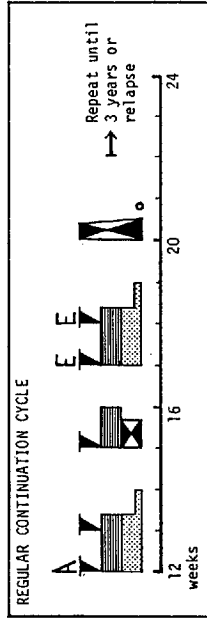
VCR: 2.0 mg/M², i.v.

6MP(2): 100 mg/M², p.o. x 5days

S.H.: Paramethasone, 48 mg/M², or

Dexamethasone, 12 mg/M², p.o. x 5days

Childhood ALL Protocol(HL-2)



A : Adriamycin 30mg/m², i.v. push, on day 1.

▲ : Vincristine 1.5-2.0mg/m², i.v. push, on day 1 & 8.

■ : Prednisolone 60mg/m², p.o., 2 divided doses for 10 days,
10mg/m² of tapering dose for 4 days.

E : Cyclophosphamide 300-600mg/m², i.v. push with adequate hydration.

■ : 6-Mercaptopurine 100mg/m², p.o., 2 divided doses for 10 days.

▲ : Methotrexate 20mg/m², for 4 days, i.v. push on day 1, p.o. on day 2-4.

▲ : Intermediate dose Methotrexate 500mg/m², 1/3 of dose, i.v. push,
2/3 i.v. drip over 5 hours with alkalization.

○ : Citrovorum factor rescue: Leukovorin 9mg/m² x 2, p.o., on day 3.

* Coenzyme Q₁₀(Neuquinon[®]) 60mg/m²day, p.o. may be given throughout the course.

* SMX-TMP(Baktar[®]) 1/10 tablet/kg may be given if indicated.

図3 継続療法方式 (HL-1およびHL-2プロトコール)

case 10~12 は、7年以上経過し、二次性徴が認められる男児例を、対照して示した(図2)。height velocity のわずかな低下が認められるも、正常範囲の身長増加を示している。

各症例の治療法, GH 分泌能検査成績を表1に示した。全例中枢神経白血病予防療法として, methotrexate 髄注と共に 2300~2500 rad の頭蓋放射線照射を受けている。継続療法は, 広島大学小児科グループで行っている HL-1 protocol が4例, HL-2 protocol が4例であった(図3)。GH 分泌能検査は6例に施行し, 1例が GH partial deficiency, 5例が GH complete deficiency を示した。骨年齢は, ほぼ暦年齢相当で, 身長年齢に比較すると, むしろ促進している。

初診時より継続的にみた Z-score (身長の standard deviation score) の変移を図4に示した。8例の Z-score の平均は, 初診時-0.5, 1年目-0.9, 2年目-1.0, 3年目-1.2, 4年目-1.4, 5年目-1.6, 6年目-1.7, 7年目-1.9と低下し, 7年間に平均-1.4 SD 低下が認められた。グラフの点線は初潮後を示す(図4)。

図5は, まだ初潮を迎えていない5年以上経過した ALL 女児例の Z-score である。図2の実線部分と図3とはほぼ同様なパターンを示しており, 現在のところ正常範囲の身長増加がみられていると思われる年少女児も, 上記8例の如く, 最終的に低身長にとどまる可能性もあることを示唆している。

表1 ALL 長期生存年長女児8例の成長障害

Case No.	Age at onset y. m.	Chemotherapy	Cranial irradiation (Gy)	Menarche age y. m.	Ht cm	Present age y. m.	Ht cm	GH response (max) (ng/ml)					Bone age/ Chronological age/ Height age
								L-Dopa	Arginine	Insulin	Glu-Prop	GRF	
1	6. 1	HL-1	25	12. 0	133	17. 6	139	2.5		1.2			13.6/12.8/ 9.11
2	6. 8	HL-1	24	12. 0	140	17. 6	148	3.6	4.3				14.0/14.2/11.11
3	4. 1	HL-1	24	11.10	131	13.10	136	2.1		4.0		16.0	13.0/12.1/ 9.8
4	3.10	HL-2	24	not	yet	12.10	136	6.7		3.4		5.7	10.0/11.4/ 8.11
5	3. 7	HL-1	23	11. 2	135	11.10	138	2.9	5.5	2.3	2.4	7.3	13.6/11.9/10.5
6	8. 2	HL-2	24	11. 3	140	15. 7	149						17.0/15.6/12.1
7	7. 5	HL-2	24	12. 2	140	14. 7	146	1.4	7.3				13.6/14.6/11.8
8	6. 7	HL-2	24	12. 6	142	13. 6	143						13.6/13.5/11.2

【考 察】

7年以上経過した ALL 年長女児8例中全例に低身長傾向が認められた。初診時は平均 Z-score -0.5 とほぼ正常範囲内にありながら, しいに Z-score の低下をみ, 初潮発来前の growth spurt が不明瞭なまま, 131~142 cm と低身長の段階で初潮が発来し, 最終的に

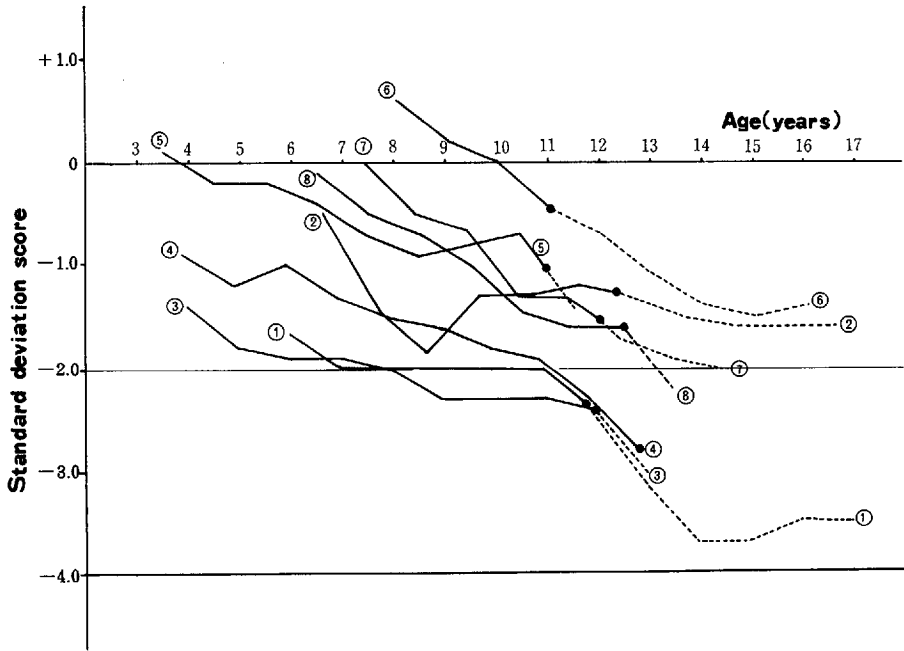


図4 年長女兒例の Z-score の推移

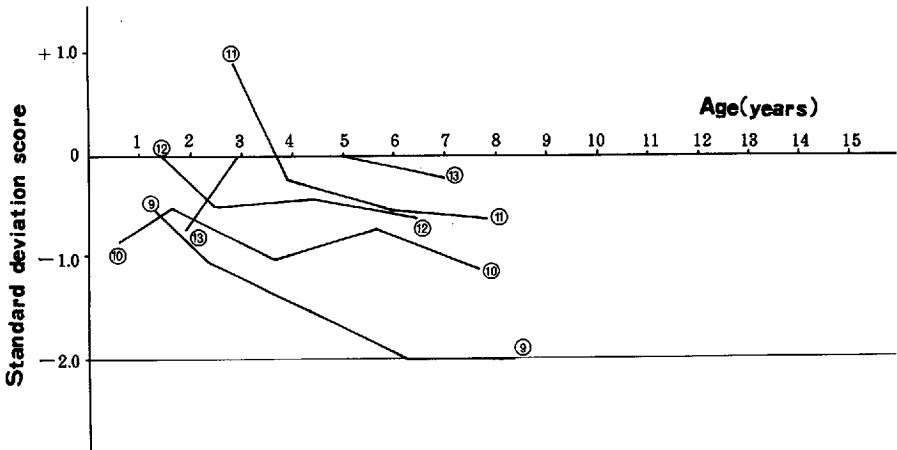


図5 年少女兒例の Z-score の推移

低身長にとどまるという共通のパターンを示した。骨年齢はほぼ暦年齢に合致したが、身長年齢に比較すると高い傾向にあった。すなわち、低身長ながら、骨成熟および性成熟は年齢相応であったが、身長年齢に比較すると早熟傾向が見られた。GH 分泌能検査を 6 例に施行したところ、全例に GH response の低下をみた。

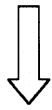
文献的には、低身長傾向は男児、ことに初発時年齢の低い例に多いとされている⁶⁾⁷⁾。我々の症例では、長期生存男児例が少いため、結論は出せないが、むしろ年長女児例に多く、同年齢の男児では、ほぼ正常の height velocity を示している。しかし、思春期に達していない年少児例も、今後、同様の低身長傾向を示す可能性もあり、長期に亘る継続的な身長チェックが必要と思われる。また Z-score の低下が 1 SD 以上になる場合は、GH 等の総合的な検索が必要と思われる。

後期障害としての低身長が我々の施設に多発したのは、我々の治療 protocol に問題がある可能性がある。文献的には 2400 rad 以上の cranial irradiation が原因として最も重要視されている⁸⁾。今回検討した 8 例も全例 2300~2500 rad の cranial irradiation を受けているが、chemotherapy の関与も考えられる。我々の protocol は多剤併用間歇的継続療法を特徴とするが、Vincristine や steroid hormone の使用回数が他の protocol と異なり多いようである (図 3)。Vincristine が身長発育に影響を与えたという報告はないが、cranial irradiation, steroid hormone と共に今後検討を要すると思われる。

〔文 献〕

- 1) S M Shalt, C G Beardwell et al; Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. The Journal of Pediatrics 90 (6):920—923, 1977
- 2) N K Griffin and J. Wadsworth: Effect of treatment of malignant disease on growth in children. Archives of Disease in Childhood 55:600—603, 1980
- 3) 別所文雄: 小児癌治療における臓器障害とその対策, 癌の臨床 31 (9):1231—1239, 1985
- 4) 浜本和子, 上田一博: 二次性下垂体性小人症をきたした小児急性リンパ性白血病長期生存女児例, 広島医学 37 (7):978—980, 1984
- 5) 児玉浩子, 野瀬幸ら: 思春期より開始した GH 単独欠損症患児への HGH, Cyproterone Acetate 併用療法の試み. 日本小児科学会雑誌 87 (5):706—709, 1983
- 6) J A Kirk, P Reghupathy et al: Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet: 190—193, 1987

- 7) R Brauner, C. Prevot et al. : Growth, growth hormone secretion and somatomedin C after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Endocrinol.* 279 : 178--182, 1986
- 8) S M Shalet, C G Beardwell et al. : Growth hormone deficiency after treatment of acute leukaemia in children. *Archives of Disease in Childhood.* 51 : 489--493, 1976



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



〔緒言〕

小児急性リンパ性白血病(以下 ALL と略す)長期生存例の増加に伴い,後期障害として成長発達障害が予測されているが,実際の障害例の報告は稀である。

我々は,二次性下垂体性小人症を合併した ALL 長期生存女兒例の 1 例をすでに報告した。その後も,同様の低身長傾向が多数の症例に認められた。

広島赤十字病院で追跡中の,5 年以上経過した成長期小児 ALL21 例中(男児 8 例,女児 13 例),Z-score-2.0SD 以下の低身長を示した症例は 8 例(男 1 例,女 7 例)であった。また height velocity が 4.0cm/年以下の 10 例(男 2 例,女 8 例)中,成長の停止した女児 1 例を除く 9 例に,成長ホルモン(以下 GH と略す)分泌能検査を行ったところ,7 例に GH complete deficiency,2 例に partial deficiency を認めた。

今回は,7 年以上経過している年長女児 8 例で,共通した成長曲線のパターンの異常が認められたので報告する。