

小児白血病における Life Quality に関する研究

——心臓障害——

予備調査

横山 碓, 佐藤 雄一, 河内 暁一
宮野 孝一, 須藤 善雅, 米坂 勸
高橋 徹, 松原 徹, 古川 秀嗣 (弘前大学小児科)

最近白血病の長期生存例が増加するにつれて、それらの症例の「生存の質」が問題にされるようになった。原疾患はもとより種々の薬剤や放射線療法の副作用がその後の生存に対してどのような影響を及ぼしているのかなど考えて行かなければならない。そのためには長期の follow up による基礎データが必要となるが、本調査においては 1977 年～1986 年に発症した心臓障害に的をしぼり、心臓障害がどの程度の頻度で発症し、どれ位の期間持続しているかについて調査することとした。現在全国各施設に対するアンケート調査を進行中であるが、ここでは予備調査として行った弘前大学医学部小児科の患者についての検討結果を報告する。

〔対象および方法〕

1977 年 1 月から 1986 年 12 月の間に発症し、現在生存中の白血病症例でかつ 1 年以上の完全寛解を維持している症例を対象とした。

病型は急性リンパ性白血病(ALL) 22 例である。①発病時年齢 2 歳未満または 10 歳以上 ②白血球数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 ③ T 細胞または B 細胞のマーカーを有する ④胸部 XP での縦隔腫瘍の存在 ⑤中枢神経白血病 の 5 つの risk factor について検討し、その何れにも該当しないものは standard risk ALL (SR-ALL), 何れかに該当するものは high risk ALL (HR-ALL), 細胞採取不良でマーカー検査を行ない得なかったものを unclassified ALL (U-ALL) と分類すると、対象症例のうちわけは SR-ALL 11 例, HR-ALL 8 例, U-ALL 3 例であった。性別では男児 13 例, 女児 9 例。発症時年齢は 1 歳 4 ヶ月～15 歳 8 ヶ月(中央値: 5 歳 0 ヶ月)で、現在までの生存期間は 1 年 3 ヶ月～8 年 9 ヶ月(中央値: 2 年 10 ヶ月)であった。22 例中 1 例は経過中に骨髄再発, 他の 1 例は中枢神経再発を来したが、治療により何れも再寛解し再寛解後 1 年以上を経過しており、その他の症例は再発すること無く完全寛解を維持している。22 例中 9 例は therapy off 症例であり, therapy off 後の期間は

7ヵ月～6年1ヵ月(中央値:1年9ヵ月)である。今回は心電図異常を主体に検討したが、心電図異常の判定基準は表1の如くとした。寛解導入療法および維持療法は図1に示す如くである。HR-ALLの治療はSR-ALLと同様に寛解導入療法・中枢神経白血病予防を行なうが、ACOP(adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, prednine)による地固め療法を行ない、かつVEMP(vincristine, cyclophosphamide, 6-MP, prednine)による再強化療法の期間を8週毎としている。何れも30～36ヵ月の完全寛解持続後にtherapy offとしている。

表1 心電図異常の判定基準

-
- a、PR延長(0.2秒以上)
- b、QT延長(0.5秒以上)(またはQTc 0.45以上)
- c、ST変化
- ・上昇: 誘導() (mV)
 - ・下降: 誘導() (mV)
- ※治療開始前の値と比較して0.25mV以上の変化、
あるいは開始前値がない場合には0.3mV以上の
変化を有意とする
- d、低電位
- 肢誘導全部での0.5mV以下、胸部誘導全部で1.0mV以下
- e、T波平低下(V_sで0.2mV以下)
- f、T波の抬高化(少なくとも1mV以上)
- g、頻脈(HR>160/分)
- h、徐脈(HR<60/分)
- i、期外収縮
- ・上室性: 稀発性 多発性(10回/分以上)
 - ・心室性: 稀発性 多発性
 - 多源性 2連発 3連発
- j、その他の心電図異常(所見:)
-

〔結果〕

対象症例の経過中に観察された心臓障害を表2に示した。心臓障害に関係あると思われる胸痛・胸内苦悶感・動悸・浮腫・倦怠感などの臨床症状を呈した症例はみられなかった。また胸部XPでも心臓障害によると思われる異常所見を呈した症例はみられなかった。心電図異常の出現は22例中8例(36.4%)でみられたが、そのうちわけはPQ延長(I度A-Vブロック)1例、T平低化3例、心室性期外収縮(VPC)1例、WPW症候群1例、心室肥大2例、左軸偏位1例であった(このうちの1例はPQ延長とT平低化の両方の異常を有していた)。22例中10例で寛解時に負荷心電図(Master 2階段試験)を行ったが何れも正常反応を示した。risk factorと心電図異常との関連では、心電図異常の出現した症例がSR-ALLでは11例中3例(27.3%)、HR-ALLでは8例中3例(37.5%)とHR-ALL

表2 心臓障害の頻度

臨床症状	0 / 22
心電図異常	8 / 22 (36.4%)
PQ延長	1 [*] (I度 A-Vブロック)
QT延長	0
ST上昇	0
低電位	0
T平低化	3 [*]
T尖鋭化	0
頻脈	0
徐脈	0
期外収縮	1 (VPC)
その他	4 (WPW症候群 1、肥大 2、 左軸偏位 1)
負荷心電図異常	0 / 8 (寛解時)
胸部XP異常	0 / 22

^{*} 同一症例

でやや多い傾向であった。発症時年齢と心電図異常との関連では、心電図異常のみられなかった14例は1歳4ヵ月から15歳8ヵ月に分布（中央値4歳4ヵ月平均5歳8ヵ月）であったのに対し、心電図異常を示した8例は1歳8ヵ月から13歳1ヵ月に分布（中央値5歳9ヵ月平均6歳6ヵ月）であり、心電図異常群がやや高年齢であったが有意ではなかった。生存期間と心電図異常との関連では、心電図異常のみられなかった14例の生存期間は1年3ヵ月から6年10ヵ月で中央値3年2ヵ月平均3年7ヵ月であり、心電図異常を示した8例は1年5ヵ月から8年9ヵ月で中央値2年2ヵ月平均3年1ヵ月で有意の差はみられなかった。なお骨髄再発、中枢神経再発を来したそれぞれの1例では心電図異常はみられなかった。心電図異常のみられた症例の経過を表3に示した。症例1は入院時は正常であったが寛解導入中に左室肥大（LVH）が退院時には両室肥大（CVH）がみられたが、現在therapy off後6年1ヵ月であるが正常である。症例4は入院時よりLVHがあり寛解導入中、退院時ともCVHがみられたが、therapy off後2年3ヵ月の現在は全く正常である。症例9は入院時よりVPCがみられ、therapy off後7ヵ月の現在もVPCがあるが、負荷心電図では正常反応を示した。症例13は入院時より完全寛解中の現在に至るまでPQ延長（1度A-Vブロック）がみられ、またその経過中に一過性にT平低化が出現したが、負荷心電図は正常反応であった。症例17は入院時より完全寛解中の現在に至るまでT平低化が認められる。症例18は入院時は正常であったが、退院時よりWPW症候群が出現し現在に至っているが、負荷心電図は正常反応を示した。症例19は入院時および退院時の心電図でT平低化が認められたが、現在は正常である。症例20は入院時、また完全寛解中の

表3 心電図異常のみられた症例

症例	発症時 年齢	生存 期間	病型	入院時 (発症時)	寛解導 入中	退院時	現在 (寛解期)	負荷心 電図 (寛解期)
※ 症例 1	F	2y3m 8y9m	U-ALL	正常	LVH	CVH	正常	正常
※ 症例 4	M	5y0m 5y1m	U-ALL	LVH	CVH	CVH	正常	正常
※ 症例 9	M	6y6m 3y6m	SR-ALL				VPC	正常
症例 13	M	7y7m 2y8m	SR-ALL	PQ延長		PQ延長 T平低化	PQ延長 T平低化	正常
症例 17	F	1y8m 1y9m	HR-ALL	T平低化			T平低化	
症例 18	M	13y1m 1y7m	HR-ALL	正常		WPW	WPW	正常
症例 19	F	11y0m 1y7m	HR-ALL	T平低化		T平低化	正常	正常
症例 20	M	5y0m 1y5m	SR-ALL	LAD			LAD	正常

※ Therapy off

現在も左軸偏位 (LAD) がみられるが、負荷心電図は正常反応を示した。このように入院時より心電図異常がみられた症例が6例、入院時は正常であったが、寛解導入中～退院時に心電図異常が出現した症例が2例と、全例とも入院後寛解導入を行ない退院するまでの間に何らかの心電図異常を呈した。この8例中完全寛解期の現在は正常であるものが3例 (37.5%) で、現在も心電図上異常のみられるものが5例 (62.5%) である。この5例中負荷心電図を行った4例は何れも正常反応を示しており、運動制限などの必要はなく正常の日常生活を行い得ると思われる。

〔考 察〕

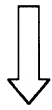
小児の急性白血病では長期生存例が増加するにつれ、晩発障害が大きな問題としてクローズアップされているが、本研究では晩発障害の一つとして「心機能障害」について検討した。小児白血病の剖検例による検討では、その44%に白血病細胞の心臓への浸潤が認められ、33%の症例で心肥大が、51%の症例で心電図変化があり、28%の症例でうっ血性心不全の症状がみられたという¹⁾。しかし今回の調査対象である晩発障害としての心機能障害は、原疾患—白血病そのものによる病変よりも、治療に用いられる抗癌剤の影響がより強いのではないかと推察される。

抗がん剤による心毒性としては adriamycin や daunomycin 等の anthracycline 系薬剤によるものが古くから知られているが、致死的な不可逆的心障害を来すことから、その投与方法、心障害の診断や予防等について検討されている²⁻³⁾。小児に多い ALL (とくに SR-ALL) では anthracycline 系の薬剤を (大量に) 治療に用いる事は少ないので、抗がん剤による心毒性についてはこれまであまり注意を払われていなかったようである。しかし著者らの経験⁴⁾および文献的⁵⁾にも alkylating agents (cyclophosphamide, mustargen, busulfan, mitomycin C, cisplatinum), antimetabolites (5-fluorouracil, cytosine arabinoside, cycloctidine), mitotic inhibitors (vincristine, vinblastine, VP-16) などの anthracycline 系以外の抗がん剤でも、また副腎皮質ホルモン剤の投与でも⁶⁾心毒性が認められている。これらの薬剤は ALL の治療に用いられる薬剤であり、このような薬剤の投与を受けた ALL 症例に心臓障害が生じる可能性は十分考えられることである。今回の予備調査でも、1年以上完全寛解を持続している ALL 22 例中 8 例 (36.4%) でその経過中に何らかの心電図異常が認められており、この 8 例中 3 例 (37.5%) は寛解時には正常となったが、5 例 (62.5%) は完全寛解時の現在も異常所見を呈している。つまり 22 例中 5 例 (22.7%) で寛解時にも心電図異常がみられる。この異常が(1)白血病自体によるものなのか?(2)治療に使用した薬剤による影響なのか?(3)白血病や薬剤とは関係なく心臓自体の異常として出現した

ものなのか？、今後の経過観察と症例の積み重ねによる検討が必要である。しかし何れの原因にせよ、かなりの頻度で心電図異常がみられるという今回の成績は、小児 ALL の診療の上で、心臓障害に対する配慮が必要であることを示唆している。

【文献】

- 1) Sumners JE, Johnson WW, Ainger LE: Childhood Leukemic Heart Disease. A Study of 116 Hearts of Children Dying of Leukemia. *Circulation* 40: 575-581, 1969.
- 2) 大熊攻, 太田和雄: Adriamycin 心毒性に関する臨床的検討—全国実態調査の集計成績—*癌と化学療法* 8: 596-602, 1981.
- 3) Kobrinsky NL, Kamsay NKC, Krivit W: Anthracycline Cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology* 3: 265-272, 1982.
- 4) 佐藤雄一, 高田正俊, 河内暁一 他: Anthracycline 系以外の抗癌剤による心毒性—Vincristine, Cyclophosphamide 投与中にみられた不正脈の 4 症例と動物実験における心臓病理学的検討—*小児科臨床* 35: 507-511: 1986.
- 5) Von Hoff DD, Kozenic M, Piccart M, : The Cardiotoxicity of Anti Cancer Agents: *Seminars in Oncology* 9: 23-33, 1982.
- 6) Ito T, Murata M, Kamiyama A: Experimental Study of Cardiomyopathy Induced by Glucocorticoids. *Jap. Circul. J* 43: 1043-1047, 1979.



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



最近白血病の長期生存例が増加するにつれて、それらの症例の「生存の質」が問題にされるようになった。原疾患はもとより種々の薬剤や放射線療法の副作用がその後の生存に対してどのような影響を及ぼしているのかなど考えて行かなければならない。そのためには長期の follow up による基礎データが必要となるが、本調査においては 1977 年～1986 年に発症した心臓障害に的をしぼり、心臓障害がどの程度の頻度で発症し、どれ位の期間持続しているかについて調査することとした。現在全国各施設に対するアンケート調査を進行中であるが、ここでは予備調査として行った弘前大学医学部小児科の患者についての検討結果を報告する。