

小児急性白血病における晩期障害 に関する報告

伊 勢 泰 (国立がんセンター病院)

共同研究者

| | | | |
|-------|------------|-------|----------------|
| 赤羽 太郎 | (信州大学) | 田口 信行 | (国立小児病院) |
| 別所 文雄 | (東京大学) | 桜井 実 | (三重大学) |
| 田中 久雄 | (国立栃木病院) | 田坂 英子 | (九州がんセンター) |
| 本郷 輝明 | (浜松医科大学) | 月本 一郎 | (東邦大学) |
| 今宿 晋作 | (京都府立医科大学) | 辻野 儀一 | (大阪市立小児保健センター) |
| 宮崎 澄雄 | (九州大学) | | |

I 研究目的

近年、小児白血病に対する集学治療の成果が実り、長期の寛解例が半数以上にみられるようになってきている。治癒が期待される長期の寛解例には様々な程度の顕性および潜在性の晩期障害が残存していることが推定される。これらの実体を解析し、治療との関連を明らかにしてこの防止対策についての研究を進め、至適治療の確立に資する。

II 研究方法および成果

これまでに急性リンパ性白血病 157 例、非リンパ性白血病 20 例の 5 年以上生存している症例が集計され、これらの症例についての晩期障害が研究された。

157 例の ALL 症例中 16 例凡そ 10% に中枢神経障害を中心とする晩期障害が観察された。(表 1) 非リンパ性白血病には麻疹合併の 1 例に脳障害が残存した。間接的に免疫不全状態が関与したことになるが感染症合併のための中枢神経障害であった。ALL の白内障は頭蓋照射と関連するものと考えられたが、非リンパ性白血病の白内障の 1 例は眼窩腫瘍に対して行なわれた治療照射に起因するものであった。

中枢神経系晩期障害は 20 ~ 27 Gy の頭蓋予防照射 80 例中に認められ、19 Gy 以下の照射例および非照射例 77 例中には認められなかった。(表 2)

i) 化学療法が成長に及ぼす影響

白血病治療は寛解導入療法、維持療法そして強化療法として vincristine, prednisolone, methotrexate, 6-mercaptopurine, cyclophosphamide, daunorubicin, L-asparaginase などが 3 年以上投与されている。化学療法中は成長が抑制され、化学療法中止後に成

長抑制がとれて遅くれを取り戻す、いわゆる Catch up growth の pattern を示す。0 歳から 6 歳までの 59 例、6 歳以上 11 歳未満の 39 例、11 歳以上の 21 例について化学療法中と化学療法終了後の患児の 1 か月間の身長伸びの平均値を比較した。1 か月間の平均身長伸びは 6 歳以上の年齢児では両群に有意差が認められなかったが ($P < 0.01$)、6 歳未満児の乳幼児では、化学療法中の身長発育は有意に抑制された(表 3)。身長発育が標準偏差値の 2 倍を逸脱して障害される例は認められなかった。身長が一時的に 2 SD を下廻って発育する症例も治療終了後 3 年までには正常値に回復した。

骨発育についても年齢が幼若な程、化学療法によって骨年齢の遅延が著しいことが判明している。手根骨のレ線像から Greulich and Pyle の図譜によって判定した化学療法前後の骨年齢と歴年齢の回帰直線を求めると年齢と骨年齢では、負の相関を示し、治療による直線は年齢が幼若な程、下側に位置して、骨年齢の遅延が増大し、乳幼児では、off therapy 後 3 年を経過しても骨年齢は、正常に復していなかった。

ii) 中枢神経障害

頭蓋予防照射群の 10 % に中枢神経障害が認められたが、大多数の症例には顕性の中枢神経障害は認められなかった。頭蓋予防照射と methotrexate 髄注および間歇的な全身投与例では治療旬日に半数の症例に一過性の基礎波の異常と棘波、凡そ 30 % の症例には、CT-Scan 上に low density 部分と脳室拡大が観察されたが、恒久的な変化としては残存しなかった。白質脳症以外では知能検査は概 正常であるが、放射線照射例では IQ 80 以下のものが数 % に認められた。全 IQ に障害がない微細脳損傷の判定に有用とされる Bender Gestalt test では、異常を認めなかった。長期生存例の多くの IQ は正常ないし、正常以上を示したが、中枢神経白血病既往のあるものに IQ の低下例が認められた。精神心理学テストでは個人的不安定傾向を示す症例が少なくなく、長期の闘病生活に起因する情緒障害に対する生活指導の必要性が示唆された。

iii) 内分泌機能障害

成長ホルモン、甲状腺ホルモン、性腺ホルモンが測定された。成長ホルモン分泌能が異常を示した長期生存例は認められなかった。base 値あるいは、負荷テスト時の peak 時に何れか一つは 5 ng/dl 以上を示した。甲状腺ホルモンについては、 T_3 、 T_4 、TSH が、Prospective に測定されたが、治療旬日から全例が正常範囲にあり、off therapy 後にも大きな変動がなく、臨床的にも甲状腺機能異常を示す症例は認められなかった。(図 1) 長期生存例の中で、身長が、 -1.95 SD、体重が -1 SD の値を示して、成長抑制の比較的強度であった症例については負荷テストによって精査されたが潜在的な内分泌機能障害

は見出されなかった。

性腺機能については性器外観、FSH、testosterone、estrogen 値が測定された。睾丸再燃治療例に FSH 値の異常高値を示すものが認められたが、性器発達、pubic hair、testosterone 値、estrogen 値は全例が年齢相当の正常範囲にあった。しかし、off therapy した患児の睾丸生検組織像からみた睾丸細精管組織の発育障害度は、年齢相当の正常対象と比べて 90% の症例に低下があることが明らかにされた。これらの障害が将来どの程度回復するか懸念される重大な所見と思われる。細精管組織の萎縮および発育障害は、特に Cyclophosphamide の使用量と相関がみられた。

iv) 免疫能障害

大多数の液性免疫、細胞性免疫能は治療後、漸次、回復することが判明したが、液性免疫の Ig G および Ig A が、off therapy 後にも低値を示すものがあった。

細胞性免疫能については、好中球の遊走能が発病時には、60% に低下するが、寛解後には 80% に回復し、治療終了 2 年ないし 8 年では $97 \pm 10\%$ と全例が正常に復した。リンパ球の Killer system については Natural killer cell (NK 細胞) 活性が、k562 培養がん細胞を標的として測定されたが、寛解期の旬日には、NK 細胞活性は低下し、次第に回復し、正常値に復するものも少なくないが、off therapy 後にもなおかなりの低値を示す症例が少なくなかった。これらの症例の Interferon および Interleukin 2 に対する反応性が低下し、NK 細胞活性低下の原因と考えられる。白血病における NK 細胞活性の低下は生体免疫監視機構と大きなかわり合いが推定されるために今後十分な検討と follow up が必要と考える。off therapy した症例に明らかな免疫不全徴候を示した症例は認められなかった。

v) 造血能

長期生存例の骨髄 CFU-C が測定された。治療終了した症例の骨髄 CFU-C は正常値を示すものが多いが、なお骨髄 CFU-C が明らかに低値を示す値があり、長期間にわたる化学療法による残存異常と考えられる。再燃に先行して骨髄 CFU-C の低下を示す例があることから晩期再燃の危険因子として今後とも検討が必要と考えられる。

vi) 循環器障害

Anthracycline 系薬剤による蓄積性心毒性による慢性もしくは急性の心不全の発来が懸

念される。500 mg/m² 総量になった場合、心電図 QTC、心エコーの左室の% shortening、亜硝酸アミル吸入負荷によりPEP/LVETなどからみた左室機能評価モニターには何れか、もしくは全部に異常所見が認められた。特に亜硝酸アミル吸入負荷モニターは蓄積性心毒性の早期発見に有用と考えられた。DNA 分子に直接障害を起こす radiomimetic な性格を持つアルキル化剤、制がん抗生物質あるいは縦隔への放射線照射などの併用では 350mg/m² 総量の daunorubicin 使用例においても心機能異常が認められた。

vi) 続発腫瘍

3 例の急性リンパ性白血病 (non T, non B 型) の治療後 4 年から 8 年の間隔を置いて乳房の線維腺腫、T 細胞型悪性リンパ腫および甲状腺の乳頭状腺癌が発生した。全例が化学療法に起因する続発腫瘍と判定することはできないが、治療によって染色体・DNA 障害を受けた白血病の長期生存例は続発腫瘍発生の High risk 群であり、今後、長期にわたる追跡が必要であろう。

III) 結 語

長期に生存する小児白血病患者の晩期障害には放射線療法および化学療法による顕性の障害が凡そ 10%ないし 16%と、これを上回る潜在性の障害が認められた。治療が強力になればなる程、患者の年齢が幼若であればある程、障害が強く残るために予後要因による治療法の洗練と晩期障害の発現の防止、そして長期にわたる追跡が不可欠である。

表 1

FIVE YEAR SURVIVORS OF LEUKEMIA

SIGNIFICANT LATE EFFECTS

Late Effect Study Group 1983

ALL

| | |
|---------------------------|--------------|
| Leukoencephalopathy | 3 |
| Ommaya Reservoir Drainage | 1 |
| Epilepsy | 1 |
| Cataracts | 1 |
| Cerebellar bleeding | 1 |
| Growth retardation | 1 |
| Second Neoplasm | 2 |
| Orchiectomy | 3 |
| Oophorectomy | 1 |
| Aspermia | 1 |
| Chronic liver disease | 1 |
| <hr/> | |
| | 16/157 cases |

non ALL

| | |
|-------------------------------|------------|
| Postinfectious encephalopathy | 1 |
| Cataract | 1 |
| Thrombocytopenia | 1 |
| <hr/> | |
| | 3/20 cases |

表 2

FIVE YEAR SURVIVORS OF ALL IN CHILDREN, SIGNIFICANT LATE EFFECTS IN DIFFERENT CNS PROPHYLACTIC GROUPS

Late Effect Study Group 1983

No Skull irradiation Group

| | |
|--------------------------------|---|
| Colostomy | 1 |
| Orchiectomy | 1 |
| Second Neoplasm (Fibroadenoma) | 1 |

3/73cases

Skull irradiation Group (12-19Gy)

| | |
|-------------|----------|
| Orchiectomy | 1/4cases |
|-------------|----------|

Skull irradiation Group (20-27Gy)

| | |
|--------------------------------------|-------|
| Leukoencephalopathy | 3(1)* |
| Epilepsy | 1 |
| Cerebellar bleeding(Cryptic angioma) | 1 |
| Growth retardation | 1 |
| Cataracts | 1 |
| Ommaya Reservoir drainage | 1 |
| Orchiectomy | 1 |
| Oophorectomy | 1 |
| Aspermia | 1 |
| Second neoplasm(Thyroid Ca.) | 1 |
| Chronic liver disease | 1 |

13/80cases

* died

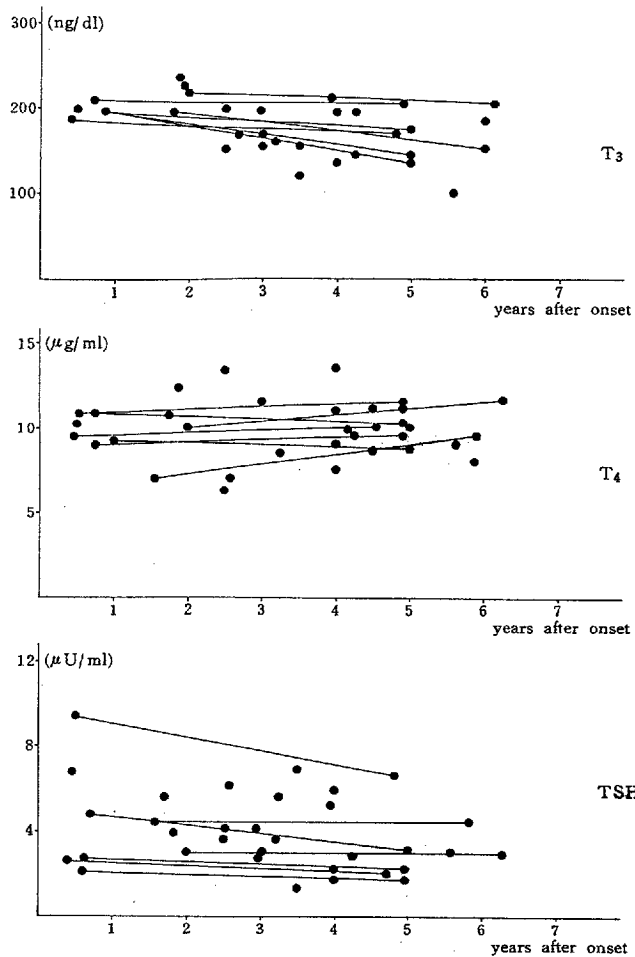
表 3 白血病児の身長發育

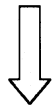
| | Age Group | | |
|---------------------|------------|-------------|-------------|
| | 0 - 6y(59) | 6 - 11y(39) | over 11(21) |
| During chemotherapy | 0.45± 0.10 | 0.47± 0.20 | 0.37± 0.19 |
| Off therapy | 0.55± 0.21 | 0.52± 0.27 | 0.34± 0.11 |
| t - test | P<0.01 | NS | NS |

mean cm in height / month + SD

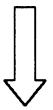
図 1

THYROID FUNCTION IN ALL





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



研究目的

近年,小児白血病に対する集学治療の成果が実り,長期の寛解例が半数以上にみられるようになっていいる。治癒が期待される長期の寛解例には様々な程度の顕性および潜在性の晩期障害が残存していることが推定される。これらの実体を解析し,治療との関連を明らかにしてこの防止対策についての研究を進め,至適治療の確立に資する。