

# 白血病治療後の内分泌学的研究

別 所 文 雄	小 林 登
水 谷 修 紀	賀 来 秀 文
藤 生 道 子	絹 卷 宏
土 生 裕 二	大 関 武 彦
香 川 二 郎	横 田 俊 一 郎
仲 村 和 子	江 木 晋 三

(東京大学小児科)

## 緒 言

多剤併用による強力な化学療法と、頭蓋への放射線照射を中心とした中枢神経白血病の予防処置により、小児の急性リンパ球性白血病(ALL)の予後は著しく改善している。しかしながら、このような治療を受け、しかも予後の良い患者の多くは発育期にあり、精神・神経・肉体面への好ましくない効果も懸念されてきている。

頭部への放射線照射による中枢神経機能への影響については比較的多くの研究があるが、肉体面への影響についての研究、特に長期にわたる継続的な追跡研究はあまりなされていない。

そこで、肉体面の発育につき、3～6年の期間継続的な観察の行なわれたALLおよびそれに準じた治療を受けた非ホジキン悪性リンパ腫(NHL)の患児24名につき、身長、体重・骨年齢の変化をみると共に、若干の内分泌学的検査を行ったので、その結果を報告する。

## 対象と方法

### (1) 対 象

この研究は22例のALLと2例のNHLについて行われた。ALL22例中男は16例、女は6例であり、診断時年齢の中央値は5才0カ月、範囲は1才2カ月～10才11カ月、治療終了時年齢は中央値で8才8カ月、範囲は4才4カ月～14才1カ月であった。NHLの2例はいずれも男で、診断時年齢はそれぞれ9才3カ月、9才9カ月、治療終了時年齢はそれぞれ12才6カ月、12才9カ月であった。

## (2) 治 療

治療は大きく2群に分けられた。第1群は頭部への放射線照射の行われなかった11例で、第2群は2,400 rad ~ 3,000 rad の頭部への放射線照射を受けた13例である。寛解導入療法は Vincristine と Prednisolone により、維持療法は6-MP 単独を5~6年間(第1群の4例)あるいは6-MP と Methotrexate との併用を3年間(第1群の残り第2群)行った。強化療法としては Vincristine と Prednisolone の併用を3カ月毎に、前者は3年間、後者は1年間行った。NHL の2例では寛解導入療法に Cyclophosphamide を加え、又そのうちの1例は縦隔への放射線照射を行った。

## (3) 身体計測

原則として3カ月毎に身長・体重の計測を行い、昭和45年度厚生省乳幼児身体発育値および文部省学校統計調査報告書から諏訪と田中により作製された身長・体重曲線上にプロットした。

診断時、診断後1年時(体重のみ)、治療終了時、治療終了後1~1.5年時の計測値につき、その年齢の平均値との差を、その年齢の標準偏差値を単位として表わした。

## (4) 骨年齢の測定

治療終了時の骨年齢を Greulich & Pyle の図譜によって測定した。この方法によれば本人の骨年齢が、歴年齢とどのような関係にあるか不明であること、白血病そのものの骨年齢におよぼす変化が不明であることを考慮し、対照として、治療開始前の bone survey の時に得られた骨X-線写真による骨年齢を21例の種々の白血病および NHL の患児についても測定し、対照とした。

## (5) 内分泌学的検査

治療終了時に、血中生長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、トリヨードサイロニン(T<sub>3</sub>)、サイロキシン(T<sub>4</sub>)を測定した。更にℓ-DOPA, TRH, LH-RH の負荷試験を表1の如く実施した。

性発育の判定は、Tanner の分類に従って行った。

## 結 果

### (1) 身体計測

6-MP 単独で維持された ALL の4例、縦隔に放射線照射を受けた NHL の1例、診断時の計測値の記録のなかった ALL の3例、計8例を除く16例の体重・身長の経時的

変化を図1および図2に示す。診断より治療終了までの期間は、1年7カ月で骨髄再発を来した1例と9カ月で中枢神経白血病を発生した1例では4年、残りの14例では3年である。

診断時体重は、診断時における一般状態の悪さを反映しており、治療開始後1年後にむしろ改善される傾向が認められるが、最終的には大多数の症例において治療による遅れが認められる。しかし治療中止によるその回復は速やかで、1～1.5年ではほぼ治療開始後1年時の水準に達している。

身長は全例において治療による遅れが認められている。治療中止によっても、少なくとも1～1.5年までには治療前の水準には回復していない。一部の症例ではむしろ治療中止後も遅れの程度が増大し続けている。この傾向を平均値でみると体重では、治療前、治療開始1年後、治療終了時、治療中止1～1.5年後についてそれぞれ-0.13, 0.28, -0.06, 0.30であった。同様に身長では、治療前、治療終了時、治療中止1～1.5年後の値はそれぞれ0.18, -0.32, -0.19であった。

身長・体重とも遅れの程度と年齢との相関関係は認められなかった。

#### (ii) 骨年齢

歴年令を横軸(x)に、骨年令を縦軸(y)にとって図示すると図3の如くなる。治療前について回帰直線を求めると $y=1.02x-4.69$ ,  $r=0.98$ となり、当然のことながら高い相関が得られる。しかし $y=x$ の直線よりもわずかに下側に存在し、非日本人と日本人との相異あるいは白血病患者そのものによる骨年令の遅れがあることを示している。治療後の回帰直線は $y=1.06x-21.04$ ,  $r=0.96$ とやはり高い相関が得られているが、骨年令の遅れは更に著しい。この遅れは年齢が小さいほど大きい傾向が認められる。しかし、この年齢による差はあまり著しくないため、 $y=x$ の直線からの遅れを治療前と治療後とについてみると、その平均は前者では $3.3 \pm 8.1$ カ月、後者では $13.9 \pm 11.1$ カ月となり、両者の間には $p=0.003$ で有意差が認められる(表2)。

#### (iii) 内分泌機能

診断時に肥満の認められた1例と検査を行い得なかった3例の計4例を除く20例について、内分泌検査の結果を表3、図4に示した。

GHのpeakのみられなかった2例はいずれもbase値が高く、総合判定としてはGHは全て正常範囲にあるものと思われる。

TSHについては、base値、TR負荷によるpeak値のいずれも正常範囲内にあり、頭部の放射線照射を受けた群(CNS(+))群と、受けなかった群(CNS(-))群との間にも差はなかった。4例で $T_3$ 値が、3例で $T_4$ 値が正常より高値を示したが、CNS(+))群と、

CNS(-)群との比較では、 $T_3$ 値には差がなかったものの、 $T_4$ 値では CNS(+) 群の方が有意に高い値を示した。 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH の値の間には相関は認められなかった。

LH, FSH, HPr の反応は全て正常に認められ、性発育も正常に認められた。

## 考 按

Verzosa<sup>1)</sup>らは治療開始後5年を経過した22例の小児 ALL 患者につき、身長・体重を我々と同様の方法により観察し、28～36カ月後の治療終了時点では発育の遅れを認めるものの、60カ月後にはほぼ正常の水準に回復することをみている。我々の成績では、治療による体重発育の遅れは治療中止後速やかに回復するが、身長の遅れの回復は遅く、少なくとも治療中止後1～1.5年の時点では治療前の水準にまでは回復していない。しかし、この後にもそれまでと同様の速さで回復が続くと仮定すると3年後には相当程度までの回復がみられることが予想される。従って、明確な結論を出すためには更に観察を続ける必要がある。さらに、思春期にはいり、身長の加速度的な増加の見られる時期にどのような発育状況が現われるか興味あるところである。

骨年令については、Fisher と Auer<sup>2)</sup> および Shalet<sup>3)</sup> と Swift<sup>4)</sup> が相反する成績を報告している。即ち、Fisher と Auer は9例中3例に、Shalet<sup>3)</sup> らは15例中6例に1年以上の骨年令の遅れをみているが、Swift<sup>4)</sup> らは14例のうち骨年令の測定がなされた8例全例に、歴年令に相<sup>調</sup>する骨年令をみている。後述の如く、Fisher と Auer および Swift<sup>4)</sup> らの症例では成長ホルモン分泌能は正常であったが Shalet<sup>3)</sup> らの症例では骨年令の遅れをみた6例中2例に成長ホルモン分泌能の低下をみている。このことは成長ホルモン分泌能と骨年令との間には相関がないことを示すものであるが、我々の成績もこのことを支持するものである。即ち、骨年令が著しく遅れる傾向にあるにもかかわらず、成長ホルモン分泌能には異常が認められなかった。

Shalet<sup>3)</sup> らは、頭部への放射線照射に際して、総線量は同じでも分割数によって成長ホルモン分泌能におよぼす効果は異なり、20分割に比し10分割の方が明らかにその効果が大きいと述べている。成長ホルモン分泌能が正常であった我々の症例および Fisher と Auer<sup>2)</sup> の症例では分割数はそれぞれ19および12であった。やはり成長ホルモン分泌能の正常であった Swift<sup>4)</sup> らの症例では10～15分割照射を受けている。Dickinson<sup>5)</sup> らは、13例の腫瘍性疾患の13例のうち2400 rad 以上の頭部放射線照射を受けた3例のみに成長ホルモンの分泌能低下が見られたと報告しているが、我々の症例の5例は3000 rad の照射を受けているにもかかわらず、成長ホルモン分泌能は正常であった。

甲状腺は頭部への放射線照射の照射野には含まれていないが、約 100 ~ 150 rad の散乱線を受けていると推定される。我々の症例では、CNS(+) 群と CNS(-) 群とを比較すると、前者の  $T_4$  値の平均が後者のそれよりも高い結果となっているが、この意義付けは困難である。間脳・下垂体系への放射線照射により TSH 分泌の亢進が認められることが報告されている。<sup>6)</sup>そして、頭部への放射線照射で、甲状腺腫瘍の発生は間脳・下垂体にも照射が及んでいる場合のみ見られ、<sup>7)</sup>また頭部への低線量の放射線照射が甲状腺腫の発生率を高めることがみられているが、<sup>8)</sup>これらの現象は TSH 分泌亢進を介して生じている可能性が示唆されている。しかし我々の例では TSH 分泌の亢進は認められなかった。放射線照射による甲状腺機能の低下は、照射後 3 年目に peak を作ることが Hodgkin 病で知られているが、低下の前に一過性の分泌亢進が起っている可能性も考えられる。

放射線の内分泌機能に与える影響をみる時には、線量・線源の種類と照射方法などの他に、照射時の年齢、照射後の期間なども考慮に入れる必要がある。照射直後に正常であったものが、数年後に異常を示すこともあり、<sup>9)</sup>最終的結論を出すためには、更に長期にわたる進跡観察が必要と考えられる。しかし今回の我々の得た成績からは、ALL の治療による発育の遅れは、頭部への放射線照射による視床下部-下垂体系の異常を介しての二次的なものというよりも、抗白血病剤による標的器官への直接的な影響による可能性が大きいものと思われる。

## 文 献

1. Verzosa, M.S., Aur, R.J.A., Simone, J.V., Hustu, H.O., and Pinkel, D.P. : Five years after central nervous system irradiation of children with leukemia, *Int.J. Rad. Oncol. Biol.Phys.*, 1 : 209-215, 1976.
2. Fisher, J.N., Aur, R.J.A. : Endocrine assessment in childhood acute lymphocytic leukemia, *Cancer* 49 : 145-151, 1982.
3. Shalet, S.M., Beardwell, C.G., Morris Jones, P.H., Pearson, D. : Growth hormone deficiency after treatment of acute leukemia in children, *Arch.Dis.Child.*51 : 489-493, 1976.
4. Swift, P.G.F., Kearney, P.J., Dalton, R.G., Bullimore, J.A., Mott, M.G., Savage, D.C.L. : Growth and hormonal status of children treated for acute lymphoblastic leukemia, *Arch.Dis.Child.*53 : 890-894, 1978.
5. Dickinson, W.P., Berry, D.H., Dickinson, L., Irvin, M., Schedewie, H., Fisher,

R.H., Elders, M.J. : Differential effects of cranial radiation on growth hormone response to arginine and insulin infusion, *J.Pediatr.* 92 : 754-757, 1978.

6. Shalet, S.M., Beardwell, C.G., Twomey, J.A., Morris Jones, P.H., Pearson, D. : Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood, *J.Pediatr.* 90 : 920-923, 1977.

7. Hazen, R.W., Pifer, J.W., Toyooka, T., Livingood, J., Hempelmann, L.H. : Neoplasms following irradiation of the head. *Cancer Res.* 26 : 305-311, 1966.

8. Modan, B., Baidatz, D., Mart, H., Steinitz, R., Levin, S.G. : Radiation-induced head and neck tumours, *Lancet* 1 : 277-279, 1974.

9. Shalet, S.M., Beardwell, C.G., Morris-Jones, P.H., Pearson, D. : Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children, *Lancet* 2 : 104-107, 1975.

表 1

Screening tests of Pituitary functions

1-DOPA	body weight	15 kg	125 mg	} P.O.
		15-30 kg	250 mg	
		30 kg	500 mg	
TRH			300 µg/m <sup>2</sup> , I.V.	
LH-RH			70 µg/m <sup>2</sup> , I.V.	
Blood sampling		0 min, 30 min, 60 min, (90 min), 120 min.		

表 2

Bone Age

	Regression coefficients		Correlation coefficient	Delay of bone age (months)		P = 0.003
	y = Ax + B			Mean	s.d.	
	A	B				
Pre-treatment	1.02	-4.69	0.98	3.3	8.1	
Post-treatment	1.06	-21.04	0.96	13.9	11.1	

(Dept. of Pediatr., Univ. of Tokyo, 1983.12.10)

表 3 内分泌学的検査所見

	Age at diagnosis		Age at examination		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)		HPr (ng/ml)		Secondary sexual characteristics
	Age at diagnosis	Age at examination	Base	Peak	Base	Peak	Base	Peak	Base	Peak	
Without cranial irradiation											
Male											
Sato(W)	2y 5m	7y 6m	4.1	14.3	-	-	17.8	41.1	-	-	1T 1H
Tateishi	3y 1m	8y 6m	3.9	16.0	2.6	10.8	14.9	84.5	14.9	84.5	1T 1H
Yamaguchi	8y 0m	12y 1m	5.3	48.2	11.0	47.5	5.6	41.3	5.6	41.3	1T 1H
Kato	9y 3m	12y 6m	7.3	48.2	2.0	11.0	-	-	-	-	2T 1H
Yanagisawa	9y 9m	12y 9m	3.8	63.0	8.5	23.1	3.0	24.7	3.0	24.7	3T 2H
Chiba	7y 9m	13y 0m	11.3	70.5	6.0	17.9	-	-	-	-	3T 2H
Sato(K)	10y 1m	14y 1m	6.3	64.8	5.0	13.1	22.9	23.5	22.9	23.5	3T 3H
Female											
Nakajima	3y 1m	6y 3m	4.2	15.3	2.6	25.3	-	-	-	-	1B 1H
Ueyama	3y 3m	6y 5m	3.4	10.3	2.0	11.2	-	-	-	-	1B 1H
Nikura	7y 5m	13y 5m	17.1	172.2	7.4	17.7	14.6	46.5	14.6	46.5	3B 3H
With cranial irradiation											
Male											
Handa	2y 0m	6y 0m	2.0	10.4	2.0	5.6	3.9	35.9	3.9	35.9	1T 1H
Yamada	4y 5m	8y 3m	3.3	25.6	3.9	12.7	9.6	28.0	9.6	28.0	1T 1H
Sakurai	5y 5m	8y 6m	3.9	19.4	2.7	9.9	14.0	62.1	14.0	62.1	1T 1H
Yoshida	3y 8m	8y 11m	3.6	34.9	2.5	9.2	7.7	42.4	7.7	42.4	1T 1H
Tsumura	5y 4m	9y 2m	6.9	29.2	6.3	36.2	4.3	35.2	4.3	35.2	1T 1H
Suzuki	6y 4m	9y 6m	2.2	21.3	3.3	8.5	6.4	23.4	6.4	23.4	1T 1H
Adachi	7y 5m	10y 7m	5.1	32.8	6.5	31.4	7.6	21.9	7.6	21.9	2T 1H
Tsuboi	7y 11m	11y 0m	2.3	25.8	3.0	9.4	4.7	52.9	4.7	52.9	2T 1H
Miyano	8y 10m	12y 1m	4.2	28.7	5.3	14.1	7.4	27.5	7.4	27.5	2T 1H
Female											
Akiyama	1y 2m	4y 4m	4.5	25.4	3.0	38.6	8.8	9.3	8.8	9.3	1B 1H
Tonomura	3y 1m	6y 4m	2.2	25.8	2.9	42.2	8.2	33.4	8.2	33.4	1B 1H
Ozawa	4y 8m	7y 11m	5.8	24.6	4.3	27.5	-	-	-	-	1B 1H

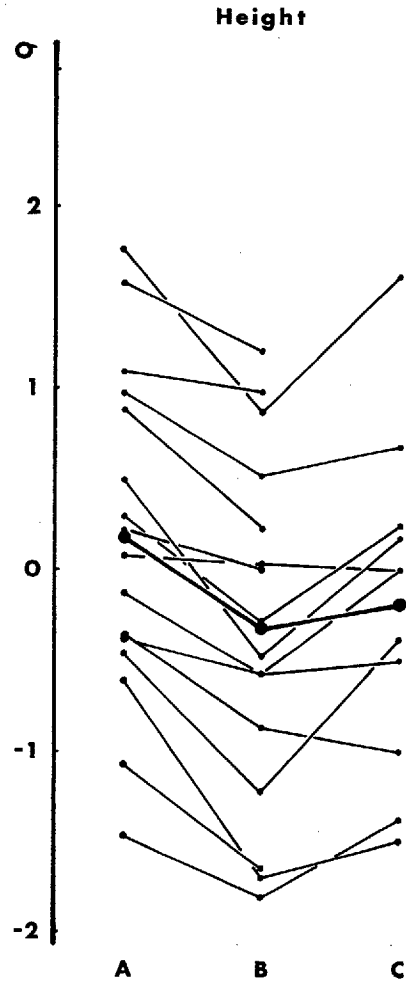


図1 自長発育 A:治療前 B:治療終了後  
C:治療終了1~1.5年後



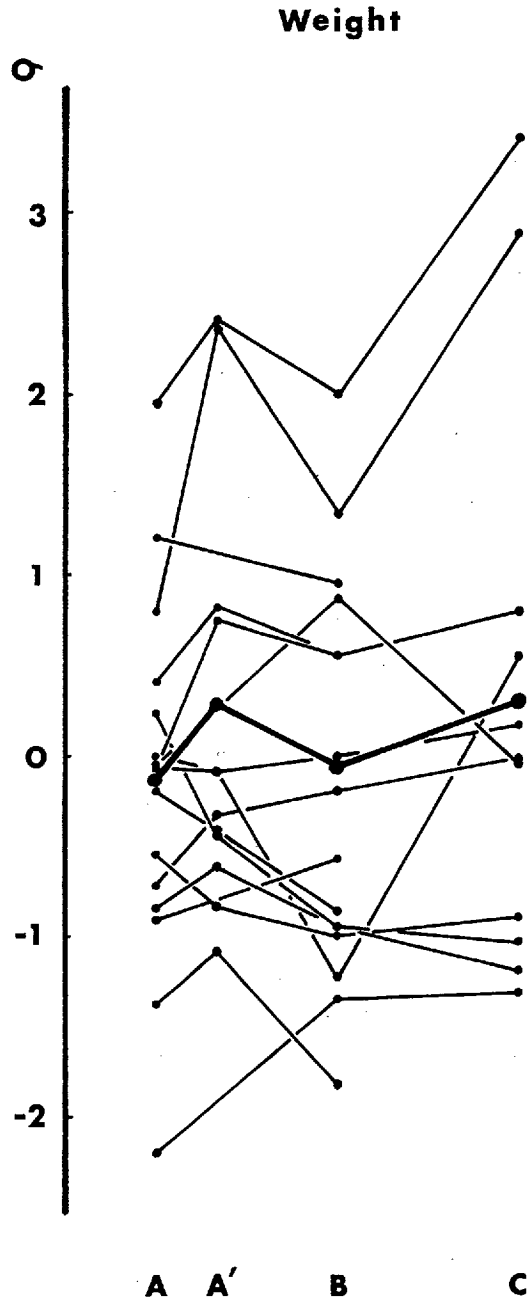


图2 体重发育

A : 治療前 A' : 治療開始1年後 B : 治療終了後  
 C : 治療終了1~1.5年後

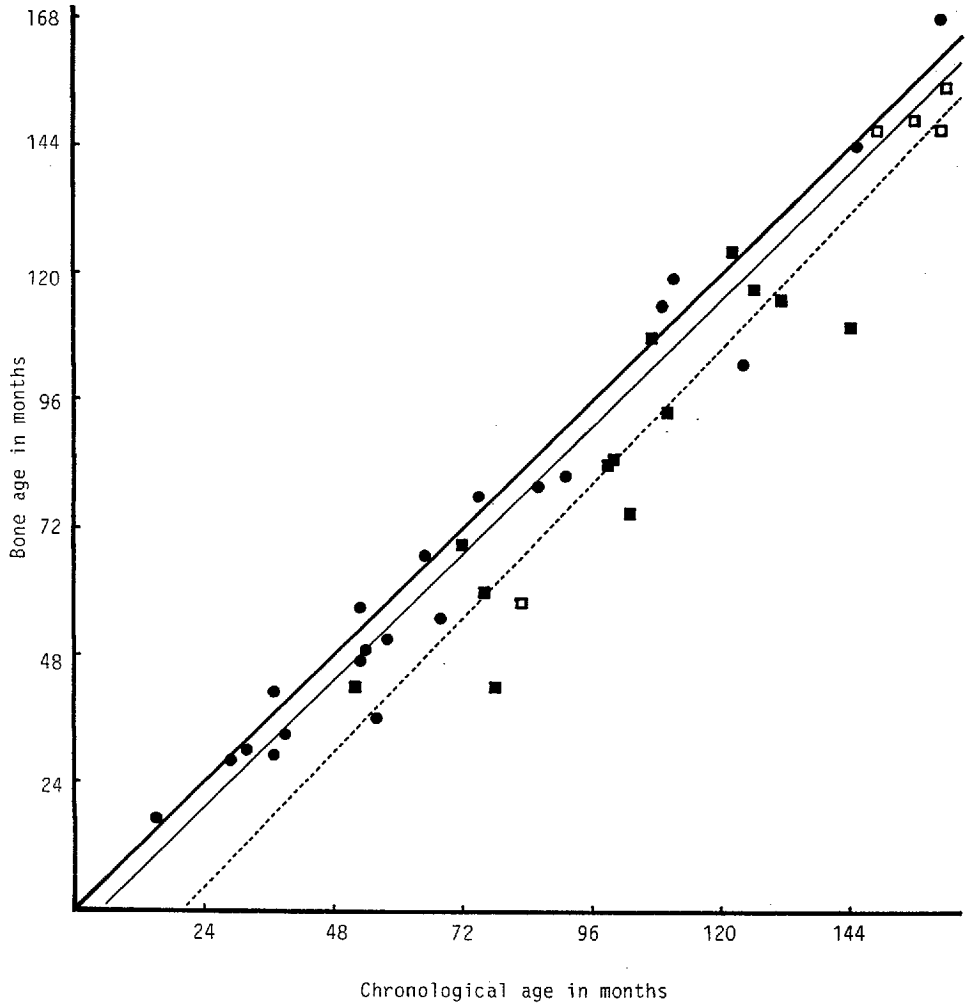


図3 骨年齢と歴年齢の相関図

Thyroid Function Test

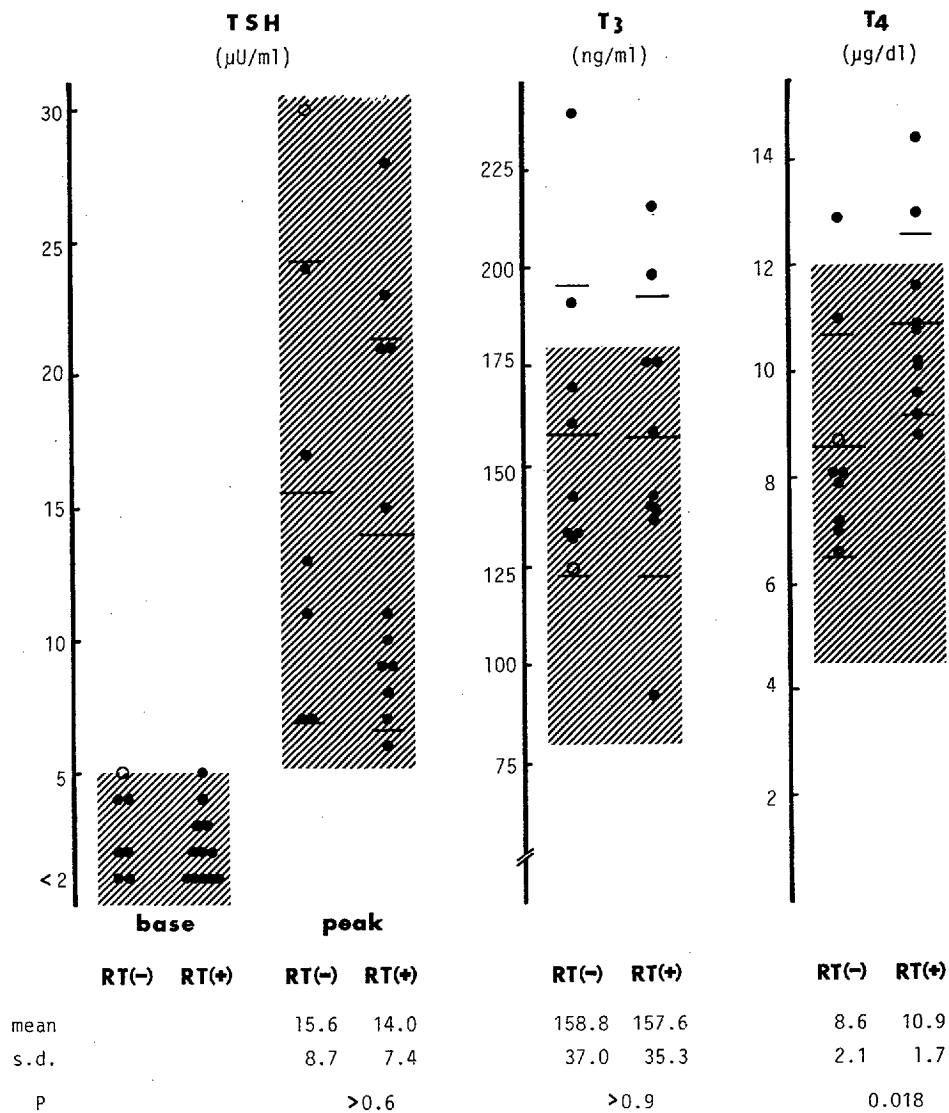


図4 甲状腺機能試験



## 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

多剤併用による強力な化学療法と、頭蓋への放射線照射を中心とした中枢神経白血病の予防処置により、小児の急性リンパ球性白血病(ALL)の予後は著しく改善している。しかしながら、このような治療を受け、しかも予後の良い患者の多くは発育期にあり、精神・神経・肉体面への好ましくない効果も懸念されてきている。

頭部への放射線照射による中枢神経機能への影響については比較的多くの研究があるが、肉体面への影響についての研究、特に長期にわたる継続的な追跡研究はあまりなされていない。

そこで、肉体面の発育につき、3～6年の期間継続的な観察の行なわれた ALL およびそれに準じた治療を受けた非ホジキン悪性リンパ腫(NHL)の患児 24 名につき、身長、体重・骨年齢の変化をみると共に、若干の内分泌学的検査を行ったので、その結果を報告する。