

## 16. 白血病および悪性リンパ腫患者における 脳脊髄液中 neuron-specific enolase.

別所文雄<sup>\*1</sup>, 横田俊一郎<sup>\*1</sup>

中枢神経系白血病の予防治療は、近年充分な成果をあげるようになり、その副作用軽減に力が注がれるようになった。放射線治療・化学療法による中枢神経系への影響を検討するため、今回我々は、脳脊髄液中の神経特異性エノラーゼの測定を行なった。

エノラーゼは解糖系の酵素で、 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ の分子量約5万の3種類のサブユニットがあり、これらの二量体として存在する。 $\alpha$ サブユニットはすべての組織に広く分布し、 $\beta$ サブユニットは骨格筋と心筋に、 $\gamma$ サブユニットは主として神経組織に存在する。神経組織には $\alpha\alpha \cdot \alpha\gamma \cdot \gamma\gamma$ の3種類のエノラーゼが存在するが、 $\gamma\gamma$ エノラーゼは、哺乳動物の神経組織に、特異的に高濃度で存在することが知られていた $14-3-2$ 蛋白と同一の物質であることが証明され<sup>1)</sup>、 $\gamma\gamma$ および $\alpha\gamma$ エノラーゼがneuron-specific enolase (NSE)と呼ばれるようになった。NSEは免疫組織化学的に神経細胞体・軸索・シナプスに存在し、グリア細胞内には存在せず、種々の神経疾患において、髄液中のNSEの増加は神経細胞の障害を、 $\alpha$ エノラーゼの増加はグリア細胞の障害を示すことが報告されている<sup>2)</sup>。

また、NSEはneuroendocrine cellなどの神経組織に起源を有する細胞、およびそこから発生する腫瘍細胞中にも、高濃度に存在することが確認され、特に小児科領域では、血中のNSEが神経芽細胞腫の血中マーカー物質となることが注目されている<sup>3)</sup>。

### 〔測定方法〕

栄研イムノケミカル研究所の納富らが、最近開発したキットを使用した。このキットは二重抗体法radioimmunoassayによるもので、測定はduplicateで行ない、その平均値をもって測定値とし、 $\gamma\gamma$ エノラーゼ等量値としてng/mlで表示した。なお、 $\alpha\gamma$ エノラーゼとの交叉反応率は、本キットでは41.5%であった。

### 〔対象〕

当科にて経過観察中の白血病患児32名、悪性リンパ腫患児7名であり、これらの患児より、診断・定期検査・治療のために採取した脳脊髄液74検体を材料として使用した。患児の年齢は2歳から22歳、性別は男児25名、女児14名である。

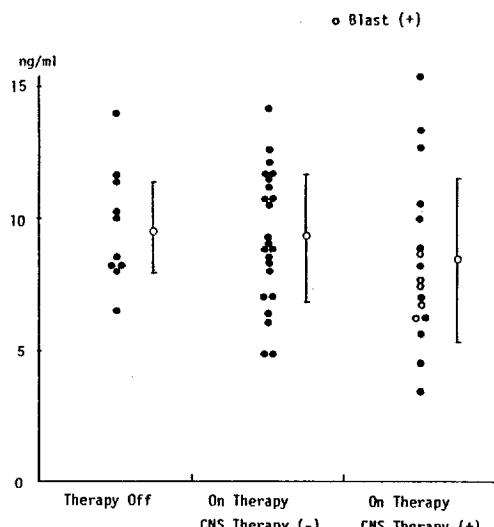
赤血球の崩壊によりNSEの上昇がみられるため、少量の出血のみられた検体は遠沈後上清を用い、大量出血あるいはキサントクロミーのある検体は除外した。また、髄液は蛋白濃度が低いために凍結によりNSEが失活するので、50%グリセリン溶液と検体を等量ずつ混和し、-20°Cで保存して、実測値の2倍をNSE値とした。

### 〔結果と考察〕

脳脊髄液NSE値は、治療中止後の10例10検体では平均9.6ng/ml (SD: 1.84)、治療継続中であるが抗癌剤髄注を行なっていない16例23検体では平均9.3ng/ml (SD: 2.50)、治療中であり、中枢神経系白血病の治療あるいは予防のため抗癌剤髄注を行なっている8例17検体では平均8.4ng/ml (SD: 3.15)であり、これらの間に

\* 1 東京大学医学部小児科学教室

図1 NSE In Spinal Fluid



有意差はなかった(図1)。

治療中止の群は、いずれも中止後1年以上経過しており、治療中に抗癌剤髄注を行なっていない群は、主として6MPとMTXで維持療法を行なっているものである。抗癌剤髄注を行なっている群では、抗癌剤髄注の間隔が1~12週と多様であり、症例数も少ないので、一概に抗癌剤髄注のNSE値への影響を論ずることはできないが、平均値としては、他との間に有意差を認めることができなかった。表中の白ヌキのマークは、脳脊髄液中に腫瘍細胞を認めた検体を示すが、これも腫瘍細胞のない検体との間に有意な差を認めなかった。

次に、中枢神経系白血病に対する治療あるいは予防的治療として、頭蓋放射線照射+抗癌剤髄注

を行なった症例で、治療中の経過を追うことでのできた3例を示す。

図2において、Case 1はNHLの8歳の女児、Case 2はALLの2歳の女児で、ともに初回寛解導入後の中枢神経系白血病の予防治療として、20Gyの頭蓋放射線照射と、MTX 12mg/m<sup>2</sup>・HDC 15mg/m<sup>2</sup>の髄注5回を行なった。経過中NSEの上昇がみられたが、特にCase 2は継続的な上昇を認め、放射線治療と抗癌剤髄注による神経細胞の障害が疑われた。

図3に示すCase 3は、AMoLの6歳の男児で、中枢神経系単独再発の治療としてMTXとCAの髄注・systemic inductionを行ない、その後24Gyの頭蓋放射線照射と抗癌剤髄注を行なった症例である。放射線治療中、第1回の抗癌剤髄注時は、抗癌剤をすでに4回髄注しているにもかかわらず、8.5ng/mlと低値であり、その後放射線治療が進むに従い最高25.4ng/mlまで上昇して、その後は再び低下を示した。この期間中、患児は特別な神経症状を呈することはなかったが、放射線治療と抗癌剤髄注が、神経細胞に障害を与えていていることを示唆するものと思われる。

図4に示す症例はALLの4歳男児で、維持療法中に麻疹肺炎に罹患し、その後脳炎を発症してsubacute immunosuppressive measles encephalitisと診断された症例である。発症4日目で脳脊髄液NSEは8.7ng/mlと正常であるが、7日目には18.7ng/mlとなり、1ヶ月後には、276.2ng/mlと異常高値を示した。また、植物状態となり、3ヶ月を経過した11月8日には5.8ng/mlとなり、神経細胞の崩壊が停止したことを示唆するものと思われる。

### まとめ

脳脊髄液NSEは、神経細胞の障害により上昇するが、頭蓋放射線照射+抗癌剤髄注の治療の経過中、NSEが上昇することが確かめられ、神経細胞の障害の傍証になると考えられた。しかし、これらの治療による神経細胞の障害のために、NSEが放出されるのは恐らく一時的であり、一定期間後に障害の有無あるいはその強さを検討す

図2 NSE in spinal fluid during whole skull irradiation (CNS prophylaxis)

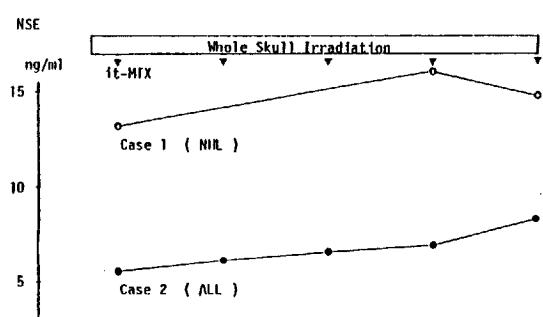


図3 Case 3 (AMoL; CNS relapse)

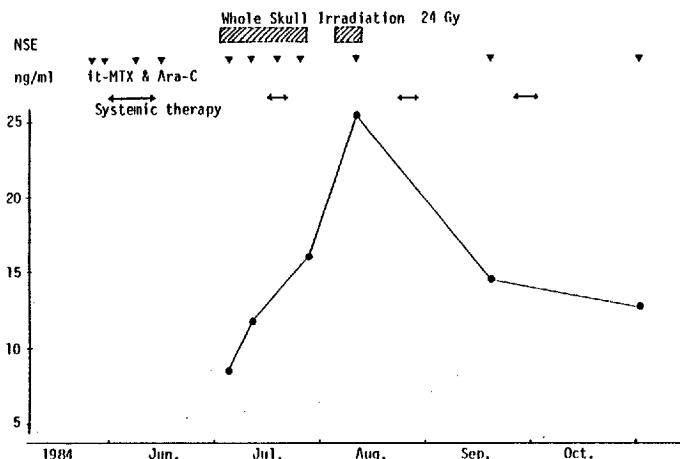
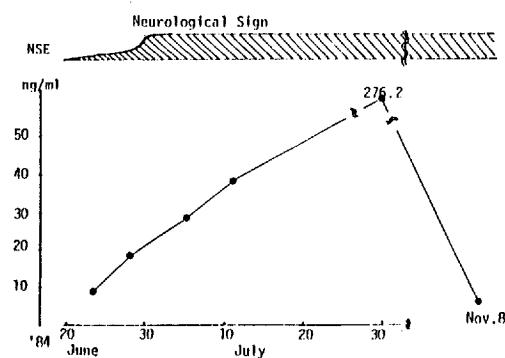


図4 Case 4 (ALL) Subacute Immunosuppressive Measles Encephalitis



るには、脳脊髄液NSEでは不充分であると考えられる。また、通常の維持療法を行なっている患儿、定期的に抗癌剤髄注を行なっている患儿では、脳脊髄液NSEの上昇は認められなかった。

UKALL プロトコールのグループが、1984年、寛解導入時のALL患児の脳脊髄液エノラーゼアイソザイムを測定し、L-asparaginaseの投与により、NSEが上昇することを認めていた<sup>4)</sup>が、我々も症例を重ねることにより、種々の治療による中枢神経系への影響を検討すると同時に、治療による副作用・中枢神経系合併症の早期発見に役立てようと考えている。

### § 文 献

- 1) Schmeichel, D.E., Marangos, P.J., Brightman, M.: Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*, **276**:834-6, 1978.
- 2) Royds, J.A., Davis-Jones, G.A., Lewtas, N.A., Timperly, W.R., Taylor, C.B.: Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **46**:1031-6, 1983.
- 3) Tapia, F.J., Polak, J.M., Barbosa, A.J.: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet*, **1**:808-11, 1981.
- 4) Royds, J.A., Lilleyman, J.S., Timperly, W.R., Taylor, C.B.: Cerebrospinal fluid enolase isoenzymes and neurotoxicity in early treatment of lymphoblastic leukemia. *Arch. Dis Child.*, **59**:266-9, 1984.

## 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)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

[まとめ]脳脊髄液 NSE は、神経細胞の障害により上昇するが、頭蓋放射線照射+抗癌剤髄注の治療の経過中、NSE が上昇することが確かめられ、神経細胞の障害の傍証になると考えられた。しかし、これらの治療による神経細胞の障害のために、NSE が放出されるのは恐らく一時的であり、一定期間後に障害の有無あるいはその強さを検討するには、脳脊髄液 NSE では不充分であると考えられる。また、通常の維持療法を行なっている患児、定期的に抗癌剤髄注を行なっている患児では、脳脊髄液 NSE の上昇は認められなかった。

UKALL プロトコールのグループが、1984 年、寛解導入時の ALL 患児の脳脊髄液工ノラーゼアイソザイムを測定し、L-asparaginase の投与により、NSE が上昇することを認めているが、我々も症例を重ねることにより、種々の治療による中枢神経系への影響を検討すると同時に、治療による副作用・中枢神経系合併症の早期発見に役立てようと考えている。