

## 6. 小児 standard risk 群急性リンパ性白血病 の治療と中枢神経合併症の検討

伊勢 泰\*<sup>1</sup>, 鞭 熙\*<sup>2</sup>, 佐藤隆美\*<sup>2</sup>,  
山元香代子\*<sup>2</sup>, 谷口洋子\*<sup>2</sup>, 軽部敏昭\*<sup>2</sup>,  
井嶋裕子\*<sup>2</sup>, 宮尾益知\*<sup>2</sup>

### I. はじめに

近年の小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療の進歩はめざましく、多くの長期生存例が報告されている。Frei は最近の綜説で近い将来 standard risk 群の 100%, high risk 群の 80% に治療が期待できるようになるだろうと述べている<sup>1)</sup>。この治療成績の向上の最大の原動力の一つは、total therapy の概念にもとづいた中枢神経系白血病 (CN SL) 的治療の予防法の確立であるが、一方、その予防自体による中枢神経障害が最近話題になりつつある。すなわち、現代は最大の治療効果と最小の副作用という課題があらためて問いなおされる時期に至ったといえる。CN SL に対する標準的な予防方法は、24 Gy の頭蓋 X 線照射 (CI) と methotrexate (MTX) の髄腔内投与 (itMTX) との併用であるが、その治療効果のさらなる改善と副作用の軽減を目的として中等量 MTX の全身的投与、198 Au コロイドの髄注、定期的な itMTX といった方法で CNSI の予防を行うことが多くの施設で試みられている。また、中等量 MTX (IDMTX) は CNSL のみならず、骨髄再発や臍丸浸潤に対しても有用であることが報告されており、その点からも興味もたれる。我々は 1975 年以来、予防的 CI を行わず、150 mg/m<sup>2</sup>、500 mg/m<sup>2</sup> とした中等量 MTX の全身投与および定期的な itMTX を中心としたプロトコールで、standard risk 群 (ALL) に対する治療を行っており、その

効果および神経学的合併症について検討した。

### II. 対象および方法

#### 1. 対象

対象は 1975 年以来自治医科大学小児科に入院した 15 歳以下の初発の ALL 患児のうち、我々の standard risk 群 ALL の診断基準を満足する 24 例 (男児 15 例, 女児 9 例) である。初発時の年齢は 2 歳 0 か月から 9 歳 6 か月に分布していた (表 1)。また、我々の standard risk 群の診断基準は、図 1 に示したように、初診時の白血球数を年齢に加えて、形態学上 FAB 分類で L<sub>1</sub> であること、mediastinal mass や大きな lymphoid mass を認めないことを含めたものである (図 1)。検索したかぎりでは全例 non-T, non-B ALL であった。terminal deoxynucleo tidyl transferase (TdT) は negative ~32.10 (平均 15.06) nmoles/10<sup>8</sup> cells/hr., adenosine deaminase (ADA) は 0.802~2.020 (平均 1.262) nmoles/mg prot./min. に分布していた。染色体異常のある症例は、検索したかぎりでは認められなかった。

#### 2. 治療プロトコール

1975 年から 1980 年までの 6 年間に行われたプロトコール (JPL 750), 1981 年以降現在行っているプロトコール (JPL 810) を図 2, 図 3 に示す。いずれも予防的 CI を行わず、中等量 MTX が維持強化療法の中核である。

JPL 750 は、vincristine (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup> weekly i. v. と prednisolone (Pred) 50 mg/m<sup>2</sup> 経口連日 6 週で寛解 (CR) 導入をはかり、CR に入

\*1 国立がんセンター小児科

\*2 自治医科大学小児科学教室

表1 患児の初診時のプロフィール

	standard risk		high risk
	150mg/m <sup>2</sup> MTX	150mg/m <sup>2</sup> plus 500mg/m <sup>2</sup> MTX	
Cases	11	13	13
Sex (m/f)	6/5	7/6	8/5
CR ratio (%)	100	100	84.6
Site of relapses			
CNS	1	0	0
BM	3	0	2
patients who have died	4	0	2

図1 flow chart for determining standard and poor risk patients

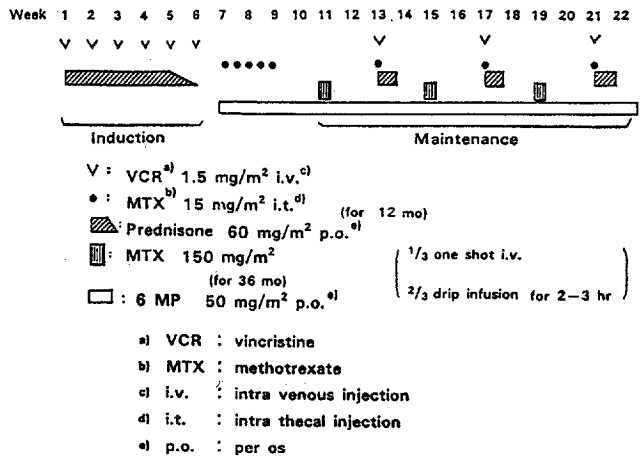
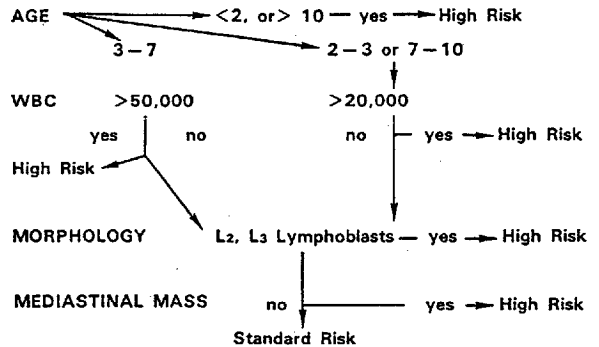


図2 JPL 750

った時点で5回のitMTX 15 mg/m<sup>2</sup>で CNSprophylaxisを行った。維持強化療法は150 mg/m<sup>2</sup>の中等量MTX (ID 150)とVCR+Pred (VP pulse)の交代療法を行い、その後VP pulseのみとした。6 MPは50 mg/m<sup>2</sup>を連日投与した。itMTXは

VP pulseと同時に1か月毎に12回行った。治療期間は5年とした。

またJPL 810 (図3)はVCR, PredにL-asparaginase (L-aspar)を加えて寛解導入をはかり、CRが得られた時点で、500 mg/m<sup>2</sup>の中等量M

### JPL 810 (standard risk group)

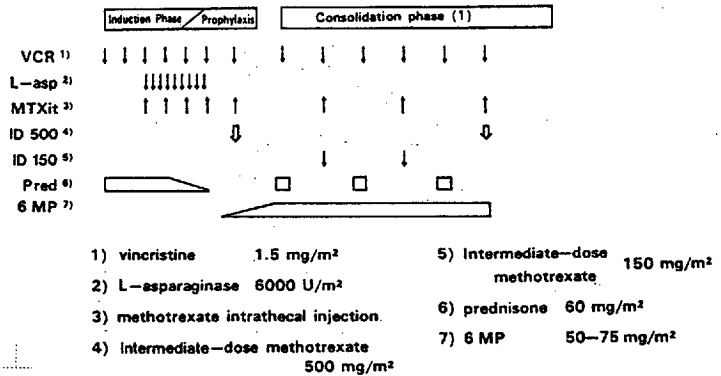


図3 JPL 810

TW (ID 500) と、itMTXにて CNS prophylaxis を行った。その後、ID 150 と VP pulse を中心とした維持強化療法を行った。ID 500は3か月毎に計6回行い、その他、寛解導入後18か月より adriamycin (ADR), cyclophosphamide (EX), VC R Pred によるいわゆる CHOP 療法を計6回追加した。itMTXはID 150, ID 500 と同時に JPL 750 と同様1か月毎に12回行った。6 MP は50 mg/m<sup>2</sup> 連日投与を原則とした。治療期間は4年とした。

### 3. 神経学的予後の検討

神経学的予後の検討項目については、一部すでに報告したため、詳細は他の報告にゆずるが、脳波は Gibbs & Gibbs にもとづき、安静時閉眼時基礎波、各種発作波につき検討した。CT scan については、宮尾の判定基準に従って Evans ratio、第三脳室径、くも膜下腔、シルビウス裂溝、大脳縦裂、脳溝の数などを計測し、検討を加えた。soft neurological sign については Touwen らの方法に Carfield らによる motor impersistence の検査項目を併用して検討した。知能指数は、年長児については WISC-R、年少児については WP PSI により求め、言語性 IQ (V-IQ)、動作性 IQ (P-IQ) および全体に分け検討を加えた。誘発電位については、刺激伝導路の障害をみる意味で brain stem auditory evoked potential (BAEP), visual evoked potential (VEP), また、認知機能をみる目的で P 300 を施行した。これらの検査は

各一人の医師が担当した。なお、白血病発症前より精神運動発達遅滞のみられた児については神経学的検討より除外した。また、JPL 810 で発症より2年以内の症例も除外した。

### 4. 統計学的処理

日本癌治療学会の規約(案)にもとづき生存率、寛解維持率は Wilcoxon Cox 法にて算出し、また logrank test にて有意差の検定を行った。

## III. 結果

### 1. JPL 750 および 810 プロトコールの治療成績

JPL 750 は観察期間2年6か月から9年10か月で、平均観察期間は5年10か月である。11例全例が完全寛解に入ったが、うち3例が骨髄より、1例が CNS より再発を来した。また、1例が発病より2年6か月の時点で、完全寛解中に播性水痘にて死亡した。再発した4例のうち、骨髄よりのもの2例、CNS よりの1例がすでに死亡している。あとの1例は再発をくりかえしながらも、発症より9年4か月現在で生存中である。

JPL 810 に関しては観察期間が6か月から4年10か月で、平均観察期間は2年9か月である。11例全例が完全寛解に入り、再発は今のところ一例もみられていない。寛解維持率は JPL 750 で5年間で53.3%で、現在でも同様、JPL 810 では100%であった。生存率は JPL 750 は5年で81.8%、現在57.3%、JPL 810 で100%である(図4)。

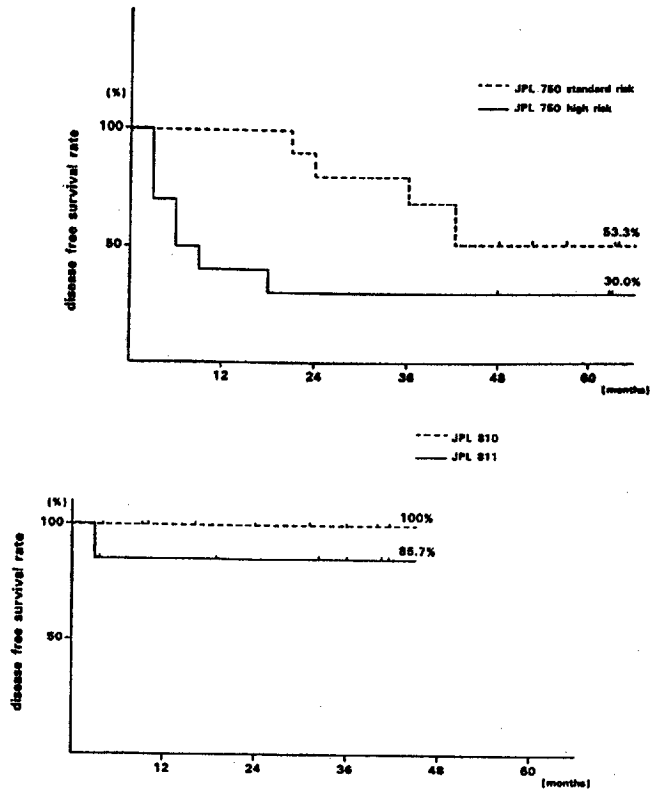


図4 disease free survival rate

## 2. 神経学的合併症について

JPL 750にて加療した11例中の1例が、発症後三年4か月の時点で CNS より再発し、MTX 500 mg/m<sup>2</sup> の投与を1か月毎にうけたが、CNSL をくりかえし、発症後五年の段階で leucoencephalopathy を発症し、最後には骨髄再発により死亡した。また、一例は発症後四年の時点で、mineralizing microangiopathy を CT 上確認され、IQ の低下がみられている。

脳波では、leucoencephalopathy をおこした一例に high voltage burst が側頭葉から後頭葉にかけてみられ、microangiopathy をみた一例が borderline であった。

CT 上異常を来したのは、JPL 750 にて10例中7例であるが、そのうちあきらかに病的と考えられたのは leucoencephalopathy を合併した一例、microangiopathy を来した一例の計2例であった。他の5例は軽度の脳室拡大もしくは brain atrophy のみであった。また、JPL 810 では10例

中7例に軽度の脳室拡大または brain atrophy をみた。leucoencephalopathy, microangiopathy は今のところみられていない。これらの軽度の異常所見は可逆性の場合もみられた。

soft neurological sign で異常を認めたのは、検討を加えた15例中 leucoencephalopathy の一例と、microangiopathy の一例であった。問題となったのは、開口進展現象、指先接触試験、指対立試験の三つであった。

IQ は12例について検討され、言語性 (V) IQ は 58—125 (平均 100.0) に、動作性 (P) IQ 58—132 (平均 101.0) に、全体 (T) では 56—134 (平均 100.6) であった。3例が T-IQ が80以下、1例が V-IQ と P-IQ との差が15以上であった。最低値を示した症例は V-IQ 58, P-IQ 58, T-IQ 51であったが、治療開始後6年の時点ではじめて検査が行われたため、治療との関係は不明である。

誘発電位では、視覚誘発電位 (VEP)、脳幹聴性反応 (BAEP)、P-300 について検討した。VEP は

microangiopathy の一例と leucoencephalopathy の一例に、また、BAEP は leucoencephalopathy の一例に異常がみられた。

これらの検討を通じて、特に年齢による副作用の出現頻度の差はみられなかった。

## Ⅳ. 考 案

JPL 750, JPL 810 に共通するプロトコールスタディの目的は、①予防的 CI を行わず CNS prophylaxis は可能か、②中等量 MTX により骨髄再発は予防できるか、ということである。JPL 750 の 5 年間の follow-up についてはすでに報告しており、そこで得られた結論としては、① standard risk 群の CNSL および睾丸浸潤の予防に有効である、② standard risk 群の骨髄再発に対してもすくなくとも当時の他のプロトコールに遜色ない程度で有効である、③しかしながら、high risk 群に対しては、骨髄再発 CNSL 共に無効である、ということであった<sup>2)</sup>。この結論は、JPL 750 を開始して以来 10 年間たった現在でも、生存率 0.573, 寛解維持率 0.533 であり、変更する必要はないものと考えている。JPL 810 プロトコールは、JPL 750 の経験をふまえて、standard risk 群 ALL に対して作成されたものであり、ここでは ID 500 を ID 150 に加えることと、CHOP を数回追加することにより治療成績を特に骨髄再発について向上させることが企図された。JPL 810 プロトコール開始後、4 年半経過した現在、観察期間 6mo ~ 4y 10mo (平均 2y 9mo), 骨髄再発、CNSL 共に皆無であり、寛解維持率は 100% である。すなわち、症例数がすくなく決定的な結論としては提出できないが、JPL 810 プロトコールは standard risk 群 ALL に対して有効であると考えられる。また、JPL 750, JPL 810 を通じて、15 例の男児には一例も睾丸浸潤をみておらず、最近注目をあびつつある本合併症の予防にも、中等量 MTX は有用であると考えられる。Riccardi らは rat にて MTX の血中と睾丸の問題の浸潤の比は 4:1 であるとしており、それから類推すると、睾丸内 MTX 濃度は殺細胞効果をあげるに十分な値に達しているものと考えられた。

本論文の次の課題は、このようなプロトコールにおける中枢神経系におよぼす副作用、すなわち主に中等量 MTX による中枢神経障害についての検討である。我々は MTX の血清中および髄液浸潤の測定の結果から、予防的 CI なしでは ID 500, 予防的 CI 後は ID 150 が MTX の optimal dose であると考えており、実際のところ治療上特に問題は今のところみられていない<sup>3)</sup>。しかしながら、これらの症例における中枢神経系の障害は、より微細なレベルで再検討されるべきものであると考えられるため、我々は EEG, CT, soft neurological sign, IQ scores, 誘発電位での神経学的検討を行い、一部はすでに報告している<sup>4)</sup>。

まず、臨床上 leucoencephalopathy をみた一例についてであるが、本症例は CNSL をおこしてのち MTX 500 mg/m<sup>2</sup> を毎月行っており、我々がすでに報告したように、CNSL 以降は髄液中の MTX 濃度は高値をとることより、本症例の leucoencephalopathy の発症には CNSL と ID MTX 両者が関与していると思われる。本症例は CT の他、EEG, VEP, BAEP において異常所見を呈していたが、IQ は最後まで正常範囲にあった。また、calcifying microangiopathy の一例は CNSL をおこしていないが、発症にはやはり MTX が関与していると考えられる。また、本症例は EEG, soft neurological sign, IQ, VEP に異常がみとめられたが、P300, BAFP は正常範囲にあった。CT scan では、20 例中 14 例 (70%) に異常所見を認めたが、その殆どが軽度の脳室拡大または脳萎縮であり、あきらかな異常は leucoencephalopathy の一例と microangiopathy の一例であった。脳室拡大や脳萎縮が、ステロイドや ACTH の使用によってもおこることは点頭てんかんやネフローゼ症候群において報告がみられている。我々の治療 regimen では、ステロイドを長期間投与しており、それのみでも、これらの症状が出現することは充分予測できることである。実際、一旦脳室拡大を来した症例でも、その後の追跡で CT 所見が正常化したものもあった。その他の検査項目では、JPL 750 と JPL 810 の間に副作用の出現に差を認めなかった。high risk 群に

対して我々は予防的 CI を併用しているが、ID MTX 群と予防的 CI 群とを比較すると、予防的 CI 群は異常の出現頻度が高い傾向にあり、特に EEG, VEP において著明であった。また最近、予防的 CI の副作用の出現には年齢依存があることが指摘されており、我々の経験でも VEP であきらかに差がみとめられた。また、CNSL に対して治療的 CI をうけた症例は、IQ 検査以外のすべてにおいて高頻度の異常を認めている。すなわち、小児 ALL の治療の上で CNS に対する副作用の出現頻度および程度を低下させるためには、CNSL の発生をおさえることが第一義的であり、その予防方法としては、CNSL の発症がおさえられるならばできるだけ prophylactic CI を使わず、IDMTX+itMTX による方法で行うのがよいと考えられる<sup>9)</sup>。また、一旦 CNSL が発症すれば、その多くが再発をくりかえし、治療も強力とせざるをえないため副作用も強くなりがちである。high risk 群 ALL では CNSL に対する予防は少なくとも我々の経験からは、予防的 CI は不可欠と思われるが、効果の点で standard risk ALL に対しては、IDMTX を中心とした予防的 CI なしでの治療で充分であると思われる。

### 〔結 語〕

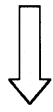
1) JPL 750, JPL 810 の二つの study により 150 mg/m<sup>2</sup> および 500 mg/m<sup>2</sup> の中等量 MTX を中心としたプロトコールは、standard risk 群 ALL に対し有効である。

2) 特に ID 150 と ID 500 を併用した JPL 810 は、study 開始より 4 年半全く再発死亡はみられず、CNS のみならず、骨髄・睾丸再発に関しても有効であると考えられる。

3) 晩期障害としての中枢神経障害は、一定程度にみられたが、年齢依存はなく、予防的 CI 群よりも若干頻度も程度も軽度と思われ、また、臨床的問題になるものはみられなかった。

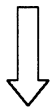
### § 文 献

- 1) Frei, E., III. : Cancer, 53 : 2013, 1984.
- 2) Muchi, H., Ijima, H., Suda, T. : Jap. J. Clin. Oncol., 12 : 363, 1982.
- 3) Muchi, H., Karube, T., Ijima, H. : Acta Haematol. Jpn., 48 : 1397, 1985.
- 4) 佐藤隆美, 山元香代子, 谷口洋子, 軽部敏昭, 井嶋裕子, 宮尾益知, 鞭 熙 : 日本小児科学会学術集会 1985, 6. 21-23, (於札幌)
- 5) Muchi, H. : Biennial Conference of Indian Society of Oncology, 2. 10-16, 1986. (於 Bombay)



## 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



### 1.はじめに

近年の小児急性リンパ性白血病(ALL)の治療の進歩はめざましく,多くの長期生存例が報告されている。Frei は最近の綜説で近い将来 standardrisk 群の 100%,high risk 群の 80%に治療が期待できるようになるだろうと述べている 1)。この治療成績の向上の最大の原動力の一つは,total therapy の概念にもとづいた中枢神経系白血病(CNSL)的治療の予防法の確立であるが,一方,その予防自体による中枢神経障害が最近話題になりつつある。すなわち,現代は最大の治療効果と最小の副作用という課題があらためて問いなおされる時期に至ったといえる。CNSL に対する標準的な予防方法は,24Gy の頭蓋 X 線照射(CI)と methotrexate(MTX)の髄腔内投与(itMTX)との併用であるが,その治療効果のさらなる改善と副作用の軽減を目的として中等量 MTX の全身的投与,198Au コロイドの髄注,定期的な itMTX といった方法で CNSL の予防を行うことが多くの施設で試みられている。また,中等量 MTX(1DMTX)は CNSL のみならず,骨髄再発や睾丸浸潤に対しても有用であることが報告されており,その点からも興味もたれる。我々は 1975 年以来,予防的 CI を行わず,150mg/m<sup>2</sup>,500mg/m<sup>2</sup>といった中等量 MTX の全身投与および定期的な itMTX を中心としたプロトコールで,standardrisk 群(ALL)に対する治療を行っており,その効果および神経学的合併症について検討した。