

8-1. 辜丸白血病の臨床病態と治療対策に関する研究

8-2. 急性白血病治療における辜丸の晩期障害に関する研究

研究協力者
共同研究者

伊勢 泰*¹
月本一郎*², 鞭 熙*³

1. 辜丸白血病の臨床病態と治療対策に関する研究

はじめに

髄外白血病に対する治療対策は、有効量の薬剤が到達し難い部位に対する sanctuary therapy として、治癒を目標とする小児白血病治療の重要な部門を占めている。髄外白血病のうち、中枢神経白血病についての情報は多く、この対策は広く適用されているのに対して、辜丸白血病に関する情報は比較的少ない。このために、この病態の認識が一般に不十分であり、この対策も様々である。

本研究は、辜丸白血病の病態を明らかにして、この対策を確立するために国立がんセンター症例、東京小児白血病治療研究グループおよび小児腫瘍晩期研究グループの症例から、その病態を解析し、治療対策を検討したものである。

成 績

1) 辜丸白血病の発生頻度

vincristine (V), prednisolone (P) の2剤による VP 療法、これに L-asparaginase (L) を加えて3剤にした VPL 療法、あるいは VP に 6 MP と

methotrexate (A, MTX) を加えた VAMP 療法によって、完全寛解に導入した急性リンパ性白血病男児 335 例、女児 228 例が対象となった。これらの患児は、寛解後は 6 MP 単独連日、もしくはこれに MTX の間歇投与の維持療法に 2~3 カ月毎に pulse VAMP, pulse VEMP などの強化療法が適用された。再発した場合には、cyclophosphamide, AraC, anthracycline などが加えられた。

これらの患児の辜丸白血病および卵巣白血病の発症頻度について、最長7年の follow up の結果は、急性リンパ性白血病における辜丸白血病の発生頻度が 34/335 (10.1%) (7年後に1例発症あり)、卵巣白血病は 3/228 (1.3%) であった。また非リンパ性白血病では男児 1/59 (1.7%)、女児 2/48 (4.1%) にそれぞれ発生した (表1)。

完全寛解を持続し、治療終了時に点検を受けた ALL 49例中3例 (6.1%) の辜丸組織に白血病細胞の浸潤が認められた (表2)。

2) 病態と予後

辜丸白血病は無痛性の辜丸腫脹が主徴であり、発症時期を多少異にするものがあったが、大多数が両側性に生じた。卵巣白血病は下腹部腫瘍もしくは腹痛が主徴であった。

白血病の発症から2年までに発症するものが 20/35 (57.1%)、2年~3年まで 8/35 (22.9%)、3年以上7年まで 7/35 (20%) であった。白血病発症から2年以内の寛解中に発症してくる辜丸白

*1 国立がんセンター病院小児科

*2 東邦大学医学部小児科学教室

*3 自治医科大学小児科学教室

表1 Incidence of Genital Invasion in Childhood Leukemia

Tokyo Children's Leukemia Study Group

Testicular Involvement

Cell type	Population	No of patients	Frequency (%)
ALL	335	34	10.1
ANLL	59	1	1.7
	394	35	

Ovarian Involvement

ALL	228	3	1.3
ANLL	48	2	4.1
	276	5	

表2 Occult Testicular Leukemia

(Testicular Biopsy after 3 years continuous complete remission in Childhood ALL Late Effect Study Group)

Population (cases)	No. of positive pt.		Frequency (%)
	bilateral	unilateral	
49	2	1	6.1

血病は、同時もしくは短期間を置いて、骨髄再燃あるいは中枢神経白血病の発症を伴うものが大多数を占めたが、2年以上のものでは5/15が骨髄ないし中枢神経白血病の合併をきたしたが、他の10/15は睾丸白血病のみの再燃であった(図1)。

睾丸白血病の予後を図2に示した。Kaplan Meier法による生存率は凡そ20%の治癒率を示す。睾丸白血病発症後2年以内に70%が死亡し、白血病発症後3年以後睾丸白血病発症例の死亡率がゆるやかになり、長期生存に移行を示した。

強化療法を含む化学療法中に再燃した睾丸白血病は、放射線治療によって一時的に軽快するが、同時もしくは短期間の潜伏期において骨髄再燃、中枢神経白血病が随伴するものが多くみられた。これらの症例は、過去に使用した薬剤に耐性化を示すものが多く、予後不良であった。外科治療の適用は、他の部の再燃の防止に有用でなかった。

6 MPの長期維持療法中もしくはoff therapy例に発症してきた睾丸白血病は、孤立再燃に止まる例が少なくなかった。過半数がoff therapy後1年以内に発症した。治療は全身的な化学療法と睾丸の放射線治療(18 Gy~30 Gy)、あるいは外科的摘出が行われた。

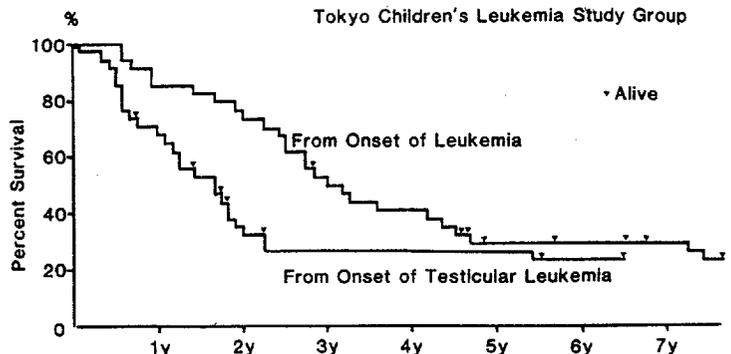
3年以上生存する長期生存例にみられた10例の睾丸白血病は、3例が治療終了時もしくは治療終了後4カ月以内に、生検で発見された無症状の睾丸白血病であり、残りの7例は睾丸腫大で発症したovertの睾丸白血病例であった。これら3症例の治療は必ずしも一定でなく、12 Gy~28 Gyの放射線照射と、1カ月から1年におよぶ全身化学療法、MTXの大量投与、MTXの髄注が行われた。

10例なか5例が骨髄もしくは中枢神経白血病を合併してきたが、8例が生存中である(図3)。

3) 予防対策

Off therapy時に、睾丸の1例に白血病細胞の浸潤が生検によって確認された症例の患側の睾丸に12 Gy総量の照射とVEMP併用療法2W1コース、引き続いて1500 mg/m²のMTXが静脈内

図1 Survival Rate of Children with Testicular Leukemia



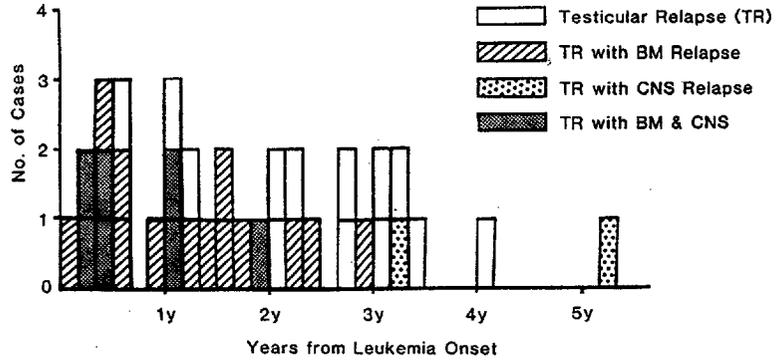


図2 Testicular Leukemia in Children

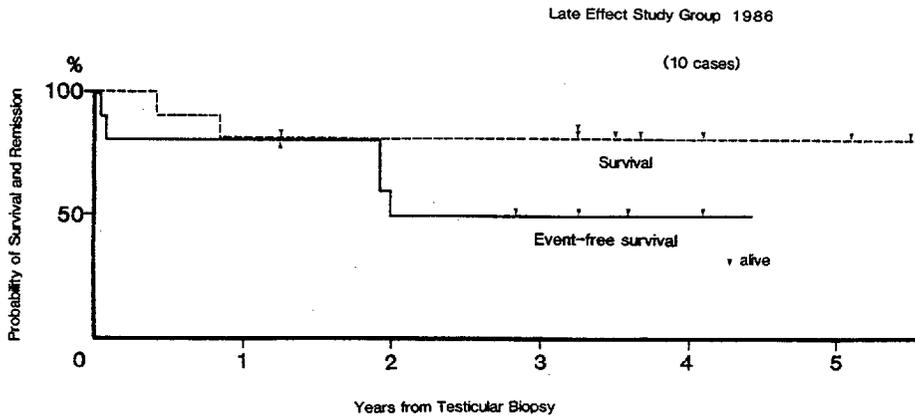


図3 Complete Remission and Survival of Long Term Survivors with Testicular Leukemia

infusion, 9時間後に citro vorum facior rescue が行われた。その後、無治療で2年間異常を認めていない。

また一方、500 mg/m² の中等量の MTX 静脈内 infusion を数回以上反復した29症例の ALL 男児例には、5年以上を経過するが、睾丸白血病の発症は認めていない。中枢神経白血病の発症も、標準危険群 ALL において 1/24 (4.2%)、高危険群 ALL では 4/23 (17.4%) と低率であった (表3)。

4) 結 論

- (1) 睾丸白血病は小児急性リンパ性白血病の10%、非リンパ性白血病の2%に発症した。この予防対策は必要と思われる。
- (2) 寛解導入後の最初の2年間の化学療法中に

睾丸再燃が起こってきた場合、大多数が短い潜伏期間を置いて、骨髄および中枢神経に白血病再燃を随伴してくるため、その予後は重

表3 Profiles of the Patients Treated with Intermediate Dose Methotrexate (JMSH 1985 dec.)

	Standard risk	High risk
cases	24	23
Sex(m/f)	13/11	16/7
CR rates(%)	100	100
Sites of Relapse		
BM	4	5
CNS	1	4
Testis	0	0
Death	4	9

篤である。睾丸白血病の治療と同時に、中枢神経白血病予防と骨髄再燃に対して強力な化学療法が必要である。睾丸に対する外科的処置は、全身への白血病進展を阻止することはできなかった。

- (3) 晩期睾丸再燃は多くの場合、治療終了後1年以内に発症するが、この場合、睾丸再燃だけに終止することが多いため、予後は必ずしも不良でなく、80%の生存率が得られた。

しかし、半数の症例に骨髄もしくは中枢神経系への再燃が随伴してくるために、全身的な化学療法が必要と思われた。

早期中期の再燃例では薬剤耐性例が多いのに対して、晩期再燃例では薬剤耐性例が少なく、既治療薬剤が有効であることも予後を良くしているものと思われた。

- (4) MTXの大量(1500 mg/m²)ないし中等量500 mg/m²の静脈内 infusion は、睾丸白血病発症を予防し得ることが示唆された。寛解後の強化療法ならびに晩期再燃予防強化の目的で、MTXを髄外白血病予防に使用することが有用と考えられる。

2. 急性白血病治療における睾丸の晩期障害に関する研究

はじめに

白血病の長期生存例が増えているが、長期の化学療法を受けた症例の生殖器官が受ける障害については、まとまった報告が少なく、成績にも異論が多い。3年から5年の化学療法を受けて異常を認めない完全寛解の急性リンパ性白血病50例の、睾丸生検の病理組織学的検査とホルモン検査値からみた障害の有無を報告する。

結 果

生殖機能の判定は、生検組織から精祖細胞を含む細精管の百分率を算定し、正常年齢時の価で年齢補正¹⁾した不妊指数 tubular fertility index (TFI) を求めて比較検討した。検索した症例の平均不妊指数は正常価の72%を示し、50%を下回るものが40%に認められた。50%以下の不妊指数を示す症例の70%に cyclophosphamide(EX) が使用されており、30%には EX 以外の薬剤が使用されて、特定の薬剤との関連性は明瞭でなかった。不妊指数と EX の体重あたりの総投与量とは相関があり、総投与量が増えると不妊指数の低下が著明であった(図4)。しかし、投与量が体重1 kg

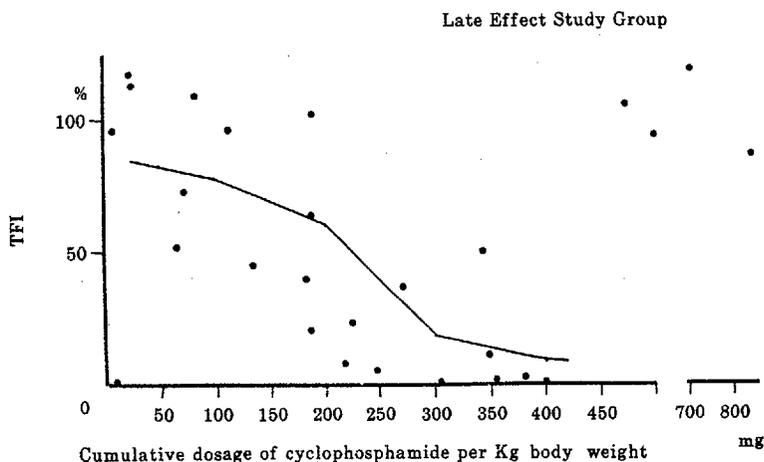


図4 Relationship between TFI and Cyclophosphamide in children with ALL

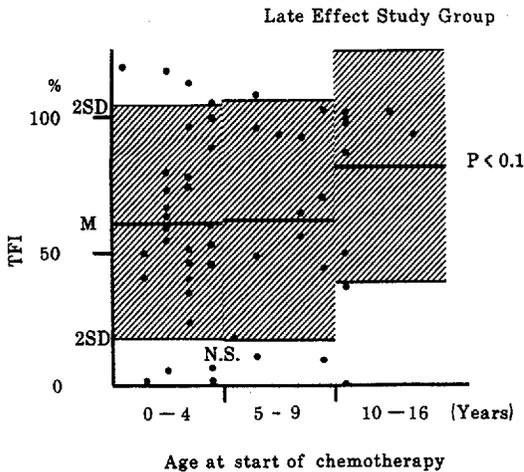


図5 Relationship between TFI and Age at start of chemotherapy for ALL

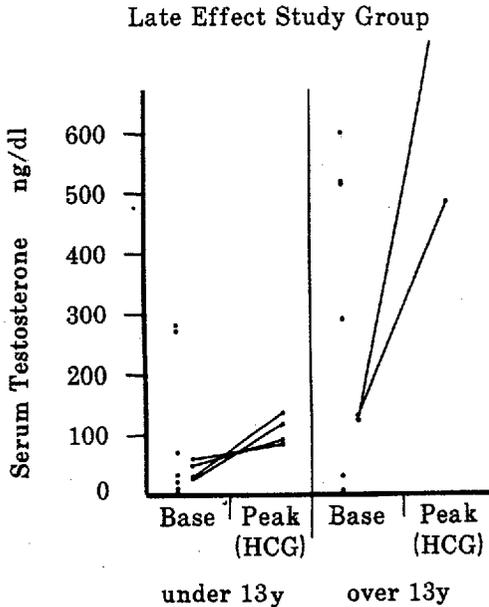


図6 Serum testosterone in long-term surviving children with ALL

あたり 475~846 mg のかなり大量になっても、間歇投与の 4 例では不妊指数の低下が認められず、投与期間、投与方法などの因子の介在が示唆された。

不妊指数と化学療法開始の年齢を 3 群に分けて比較した (図 5)。0 歳から 5 歳までに化学療法が開始されて 3 年前後の化学療法を受けた症例群と、5 歳以上 10 歳未満群、10 歳以上群の 3 群の不

妊指数は、10 歳未満の 2 群には有意差が認められなかったが、10 歳以上群と 10 歳未満群の間には、10% の危険率をもって有意に年少児群が低値を示した。

これらの障害が恒久的なものか一時的なものかについて、今後の観察が必要であるが、治療終了後 2 年から 7 年の間にある 6 症例のうち、4 例は依然として低値を示し、程度によっては恒久的障害の可能性も示唆された。

Hormone 産生に関する Leydig cell および Sertoli cell の发育障害は認められなかった。

Hormone 検査成績は血清 FSH, LH 値が性腺機能障害の指標となり、異常高値が障害の際に認められることが多いが、異常高値を示す症例はなく、LH-RH 負荷テストは正常に反応した (図 6)。

結 語

- 1) 小児白血病の治療剤のうち、とくに EX は小児の生殖細胞を強く障害し、その投与量、投与方法に関係して治療終了後 5 年~7 年を経ても、障害が残存するものがみられた。
- 2) 通常の白血病化学療法は、小児の性腺内分泌機能にはほとんど障害を与えず、内分泌機能検査では、生殖機能の障害を判断することは適当でない。

§ 文 献

- 1) Scoret, C. G., Farrington, G. H.: Histological studies of the undescended tests. Congenital Deformities of the tests and epididymis, p. 58, 1971, London.



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



はじめに

髄外白血病に対する治療対策は、有効量の薬剤が到達し難い部位に対する sanctuary therapy として、治癒を目標とする小児白血病治療の重要な部門を占めている。髄外白血病のうち、中枢神経白血病についての情報は多く、この対策は広く適用されているのに対して、睾丸白血病に関する情報は比較的少ない。このために、この病態の認識が一般に不十分であり、この対策も様々である。

本研究は、睾丸白血病の病態を明らかにして、この対策を確立するために国立がんセンター症例、東京小児白血病治療研究グループおよび小児腫瘍晚期研究グループの症例から、その病態を解析し、治療対策を検討したものである。