16. 小児急性白血病に伴う脳炎・脳症

山本正生*，金子清志*，太田耕造*，
神野直昭*，福氷慶隆*，植田　穣*

中枢神経白血病に対する予防的治療が，小児の急性白血病治療計画に組み入れられて数年経ってみると，予防療法を施行したにもかかわらず，なお長期生存例の15%前後に中枢神経の再燃をみ，さらに予防的治療によると思われる種々の副作用の報告が散見されるのが現状である。

今回，著者らは，中枢神経白血病に対する予防療法の副作用の中で，最も重症と考えられる脳炎・脳症が，本邦においてどの程度発生しているかを知る目的で，アンケート調査を行ったので報告する。

〔対　象〕

対象施設は，日本小児血液研究会に複数の会員を登録している68施設で，第1次アンケート調査では，小児急性白血病に伴う脳炎・脳症の患者の「有無」について解答を求めた。第2次調査は，「有」と回答があった施設につき，患者の年齢，性，病型，治療開始日，完全寛解導入日，再発日，再発部位，脳炎・脳症発症日，脳炎・脳症発症時白血病病態，中枢神経白血病の予防的治療の有無，予防的治療内容および時期，生死等につき調査を行った。

〔調査結果〕

第1次アンケート調査の対象は68施設で，49施設より回答が得られた。「有」の回答は25施設，54症例，「無」の回答は24施設であった。

第2次アンケート調査は，「有」の施設について行い，15施設より25症例の回答を得た（中1例は記載が不十分であったため，以後の集計より除外した）。

24例中，脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めたもの20例，認めなかったもの4例について別々に集計を行った。

1）脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めた20例について：

① 性差，男児16例，女児4例。

② 白血病分類，全例急性リンパ性白血病（ALL），男児16例中，T—cell ALL 4例，CommonALL 3例，Non T, Non BALL 2例，不明7例。女児4例中，Common ALL 1例，Non T, Non B ALL 1例，不明2例。

③ 脳炎・脳症発症時年齢，1歳2カ月～21歳3カ月，Mean 7歳11カ月。

④ 初回完全寛解導入より脳炎・脳症発症までの期間，6カ月～8年8カ月，Mean 2年10カ月。

⑤ 脳炎・脳症発症前後の骨髄寛解状態，以前の骨髄再発8例，以後の骨髄再発7例，骨髄再発なし5例。

⑥ 中枢神経白血病発症より脳炎・脳症発症までの期間，7日～10カ月，Mean 3.0カ月（再三の再発は脳炎・脳症発症に近い時期）。

⑦ 中枢神経白血病再発の回数，初回再発治療中あるいは治療後に脳炎・脳症を発症10例，2回目再発治療中あるいは治療後に発症8例，3回目再発治療中あるいは治療後に発症2例。

⑧ 頭部CT像，皮質部low density 13例，脳室拡大8例，脳萎縮6例，脳室周囲～皮質の石炭化4例，異常なし1例。なお，石炭化沈着を認めた4例中2例は3回目の中枢神経白血病再発例で，初回再発より4年～5年を経

* 日本医科大学小児科学教室

過し，他の2例は2回目の中枢神経白血病再発例で，初回再発より8年および1年2カ月を経過していた。

⑨ 脳炎・脳症発症時の脳波所見，High voltage slow waves が主体で，時に左右差，spike を認め，3例のみに low voltage を認めた。

⑩ 脳炎・脳症発症時脊髄液所見，髄液中病的芽球を認めたもの5例，認めなかったもの8例，芽球を認めた5例の髄液蛋白濃度平均125 mg/dl（25 mg/dl～410 mg/dl）。芽球を認めなかった8例中記載が正確であった5例の髄液蛋白濃度平均88 mg/dl（27 mg/dl～187 mg/dl）。

⑪ 記入者による脳炎・脳症発症の原因，頭蓋照射＋MTX 髄注9例，頭蓋照射＋MTX 髄注＋大量 MTX 静注5例，MTX 髄注＋頭蓋内白血病浸潤4例，頭蓋照射＋MTX 髄注＋化膿性髄膜炎2例であった。

なお，中枢神経白血病に対する予防治療未実施は4例で，中3例は，骨髄完全寛解導入直後の中枢神経白血病の再発であった。

20例中18例は死亡し，脳炎・脳症発症より死亡までの期間は15日～2年7カ月，Mean 8.5 カ月であった。なお，生存2例は，いずれも，脳炎・脳症発症より一年以内である。

2) 脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めず，中枢神経白血病の予防治療を施行した3例について：

脳炎・脳症発症時年齢，症例①3歳8カ月男児，症例②9歳男児，症例③3歳10カ月男児。症例①は，予防治療は MTX 髄注のみで，最終 MTX 髄注より脳炎・脳症発症までの期間は1カ月，生存期間は脳炎・脳症発症より7カ月。症例②は，予防的治療は頭蓋照射＋MTX 髄注で，最終 MTX 髄注より脳炎・脳症発症までの期間は15日，生存期間は8年8カ月。症例③は，頭蓋照射＋MTX 髄注にて予防的治療を施行した。最終頭蓋照射，最終 MTX 髄注より脳炎・脳症発症までの期間は7カ月で，生存期間は7カ月であった。3例とも生存中である。

3症例とも，調査時骨髄は初回完全寛解を持続していた。また3症例とも，脳炎・脳症発症時前後の，末梢白血球数，白血球分画，赤沈値，CRP 反応，血清 LDH，血清免疫グロブリン値に特別の異常を認めていない。

3症例の頭部 CT 像では，症例①は multiple low density，症例②は発症時CT施行せず，症例③は発症時著変なく，後に low density, atrophy を認めた。脳波所見は症例①が flat，症例③は初期に high voltage slow waves，後に flat となった。脳炎・脳症発症時前後の脊髄液所見は，症例①蛋白 58 mg/dl，細胞数 12/3，例②蛋白 50 mg/dl，細胞数 13/3 であった。

症例①は発症後の脊髄液より，パポバウイルスが培養された。症例②は原因不明，症例③は脳炎・脳症発症8週前に麻疹に罹患している（麻疹発症3カ月後に麻疹抗体32倍）。

3) 脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めず，中枢神経白血病の予防治療未施行であった1例について：

症例は4歳4カ月の女児で，Common ALL, Vincristine, Predonisolon, L—Asparaginase で，寛解導入を行い，完全寛解に到達1カ月後に脳炎・脳症を発症した。脳波では slow waves を認め，頭部 CT 像では白質の low density を認めた。発症より10カ月で生存中である。末梢血リンパ球に芽球とは認め難い異形リンパ球を数%認める以外に，脳炎・脳症発症前後の血液学的異常は認められていない。

〔考　察〕

今回のアンケート調査による集計で，脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めた20例は，臨床的に，いわゆる白質脳症であったと思われる。

白質脳症の risk factor あるいは原因として，中枢神経白血病の類回再発，MTX 髄注，経静脈的 MTX 大量投与，頭蓋照射，AraC 大量投与などが文献上あげられている。今回の調査結果でも，

これら20例すべてが中枢神経白血病再発例であり，その治療中または，治療後に脳症を併発している。このことは，中枢神経系への白血病細胞の浸潤，それに伴い脳関門の機能の障害が生じ，MTX の髄液から娃身への active transport が障害され，白質脳症が生じたのではないかと推察される。

脳炎・脳症発症以前に中枢神経白血病の再発を認めず，中枢神経白血病の予防療法を施行した3例は，Immunosuppressive Ericephalitis であったと思われた。系統的白血病治療に加えて，中枢神経白血病に対する予防的治療により，全身性の，さらに中枢神経系局所の免疫状態の障害を生じ，外来ウイルス感染，あるいはいわゆる slow virus infection を生じ，脳炎が生じたものと思われる。ウイルス感染が先行し，その状態に MTX 髄注，頭蓋照射が加わりウイルス感染のさらなる浸透を生じ，脳炎を発症したのか，ウイルス感染によって脳関門の障害された状態で，MTX 髄注，頭蓋照射が白質脳症と同様の機構で脳炎を生じさせたのか，MTX 髄注，頭蓋照射の時期にたまたまウイルスが侵入して，脳炎を発症したかは不明である。文献上かかる脳炎の起因ウイルスとして，麻疹，風疹，水痘ウイルス，単純ヘルペスウイルス，アデノウイルス，ムンプスウイルス，パポバウイルス，エコーウイルスの報告が散見されている。

白血病治療中における中枢神経系の重症合併症である脳炎・脳症の発症を防ぎ，また，いかに早期に発見し，対処するかは，小児急性白血病のさらなる治療成績の向上に必要なことと思われる。今後，白血病の治療法の改善，免疫学的検査法の進歩，薬剤濃度のモニタリング，頭部 CT 解析の進歩，血中，髄液中，各種関連物質の定量，ウイルス学的診断技術の進歩などにより，脳炎・脳症発症機構の解明がなされるものと思われる。

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

中枢神経白血病に対する予防的治療が,小児の急性白血病治療計画に組み入れられて数年経ってみると,予防療法を施行したにもかかわらず,なお長期生存例の 15%前後に中枢神経の再燃をみ,さらに予防的治療によると思われる種々の副作用の報告が散見されるのが現状である。

今回,著者らは,中枢神経白血病に対する予防療法の副作用の中で,最も重症と考えられる脳炎・脳症が,本邦においてどの程度発生しているかを知る目的で,アンケート調査を行ったので報告する。