

小児急性リンパ性白血病の治療と 中枢神経合併症の検討 ——中等量 MTX 療法を中心に——

鞭 熙, 佐藤隆美
谷口洋子, 宮尾益知 (自治医科大学小児科)

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確認されている。Frei III は最近の綜説で近い将来 standard risk 群の 100 %, high risk 群の 80 % に治癒が期待できるようになるだろうと述べている¹⁾。これらの治療成績の向上の最大の原動力の一つは Aur らにはじまる total cell kill の概念に基づいた中枢神経系白血病 (CNSL) 予防法の確立である²⁾。現在, CNSL 予防の標準的な方法は 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。一方白血病患児の長期生存が現実のものとなった現在, 晩期障害を含む中枢神経系 (CNS) の異常が最近の話題となりつつある^{3,4)}。そこで CNSL 予防効果の改善と副作用の軽減を目的として大量 MTX 静注, 98 Au コロイド髄注, 定期的な ITMTX といった方法の試みが行われている。我々は 1975 年以来, standard risk に対しては予防的 CI を行わず 150 mg/m², 500 mg/m² の MTX を中心とする治療を行い, また high risk に対しては 1981 年以来 18 Gy の頭蓋照射を追加する形でプロトコルを構成している。今回の我々の報告の目的は, 1) 我々のプロトコルの成績をまとめること, 2) CNS 合併症の診断であり, そこから今後の治療の方向性を考察すると共に CNS 合併症を早期に診断し適切な処置をとるための prospective な形でのチェック項目を作成することである。

II. 対象と方法

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 ALL 患児のうち, 先天白血病 2 例, 本プロトコルでは寛解導入しえなかったもの 4 例, 寛解導入時に死亡したもの 1 例 (全 7 名) を除いた 46 例である。standard risk 27 例 (男児 16 例, 女児 11 例), high risk 19 例 (男児 14 例, 女児 5 例) であった。年齢分布は生後 1 歳 5 か月から 14 歳までであった (表 1)。standard risk と high risk の分類はすでに他の論文にて報告し

た⁵⁾。また神経学的合併症の検討のため2年以上生存した患児28名を3群にわけて諸種の検査を施行した。1群はCNSL予防としてMTX投与のみを行いCIを行わなかったもの、2群はCIを行ったもの、3群はCNSLを合併しCIも行ったものである。なお白血病発症前より精神運動発達遅延のみられた患児1例については神経学的検討より除外した(表2)。

2) 方法(治療プロトコール)

JPL 750はVCR 1.5 mg/m² weekly i. v.とPRED 60 mg/m²経口連日で寛解(CR)導入をはかり、CRに入った時点で5回のITMTX 15 mg/m²でCNSL予防を行った。維持強化療法は150 mg/m²の中等量MTX(IDMTX)とVCR+PRED(VP pulse)の交代療法を3年間行い、その後VP pulseをmonthlyに2年間追加した。ITMXTはVP pulseと同時に12回monthlyに行った⁵⁾。JPL 810はVCR, PREDにL-asparaginase(L-asp)を加えて寛解導入をはかり、CRが得られた時点で500 mg/m² IDMTX+ITMTXを行い、その後150 mg/m² IDMTXと500 mg/m² IDMTXを併用すると共に12回ITMTXをやはりmonthlyに施行した。寛解18か月目よりadriamycin(ADR), cyclophosphamide(CTX), VCR, PREDによるいわゆるCHOPを計6回追加した(図1)。またJPL 811はdaunomycin(DM)を寛解導入に追加し、500 mg/m² IDMTXののち18 Gyの頭蓋照射を行うと共にCHOPを積極的にプロトコールに組み込んだ(図2)。

3) 神経学的合併症の検討

脳波(EEG), CT scan, soft neurological signs(SNS), 知能指数(I. Q.), 誘発電位(evoked potentials), 内因性事象関連電位(P-300)にて神経学的合併症のチェックを行った。EEGはGibbs⁶⁾の方法に従い、安静閉眼時基礎波、各種発作波について検討した。CT scanは宮尾⁷⁾の方法にて計測し、杉江ら⁸⁾の方法によって灰白質白質差(G-W-D), 灰白質白質比(G-W-ratio)を求めて検討した。なお脳萎縮は、側脳室、第III脳室、大脳皮質について、いずれかが宮尾の計測値の2SD以上をとるものを異常とした。SNSについてはTouwen⁹⁾の方法にもとづいて検討すると共にGarfield¹⁰⁾のmotor imperisistenceの項目についても検討した。異常の判定は北原ら¹¹⁾, 小川ら¹²⁾の報告にもとづき行った。I. Q.については年少児にはWPPSI, 年長児にはWISC-Rを用いた。誘発電位については視覚誘発電位(VEP), 聴覚誘発電位(BAEP), P-300を併用した。VEPについては年少児にはストロボ, 年長児にはcheckerboardを毎秒2回の頻度で刺激を与えて行った¹³⁾。BAEPはヘッドホンを用いて左右一側耳より3 KHz 80 dB click刺激を150 msec間隔で加えて行った¹⁴⁾。P-300は異なる2種類の音を用いたOdd-boll法により測定した¹⁵⁾。なお統計学的処理は日本癌治療学会の規約にもとづき、寛解率はWilcoxin-Cox法にて算出し

た。有意差の検定は Fisher の確率計算法によって行った。

III. 結 果

1) 治療成績

JPL 750 は観察期間 2 年 6 か月から 11 年 4 か月で、平均観察期間 7 年である。standard risk 群は 11 例全例が CR に入ったが、3 例が骨髄(BM)より、1 例が CNS より再発した。また 1 例が発症 2 年 6 か月の時点で播種性水痘にて CR 中に死亡した。BM 再発の 1 例が再発を繰り返しながらも発症より 10 年 7 か月現在で生存中であるが、他の 3 例は発症より 4 年 9 か月から 6 年の間に死亡している。high risk 群に関しては 8 例中 2 例が BM より、3 例が CNS より、1 例が BM, CNS の同時再発を来し死亡している。現在 CR を続け生存しているのは 2 例のみである。5 年および 10 年寛解維持率は standard risk で 54.5 %, high risk で 25.0 % であった。

JPR 810 は観察期間 3 か月から 6 年 3 か月で、平均観察期間は 3 年 6 か月であった。16 例のうち 1 例が 2 年 6 か月の段階で BM 再発を来し、全経過 3 年 7 か月で死亡した。5 年寛解維持率は 90.9 % である。

JPL 811 は観察期間 2 か月から 6 年で平均観察はやはり 3 年 6 か月であった。11 例のうち 1 例が早期に再発し全経過 1 年 5 か月で死亡している。5 年寛解維持率はやはり 90.9 % であった (図 3)。

2) 神経学的検討 (図 4 a, b)

異常脳波は 1 群 16 例のうち 2 例、3 群 4 例すべてにみられた。局所性棘波と主に後頭部の徐波パターンが主な所見であった。1 群 2 例のうち 1 例は経過を追ううちに異常脳波が消失した。CT scan の異常は 1 群 2 例、2 群 6 例、3 群 4 例にみられたが、その主なものは軽度の脳室拡大であった。mineralizing microangiopathy が 1 群の 1 例に、白質脳症が 3 群の 2 例に認められた。SNS の異常は 1 群の 2 例、2 群の 1 例、3 群の 2 例に認められた。I. Q. の異常は 1 群の 4 例、2 群の 2 例、3 群の 1 例に認められた。3 群の 1 例は治療開始直後は正常 I. Q. であったものが、次第に退行が認められ最後には白質脳症を合併した。P-300 は 3 群の 4 例に異常が認められた。VEP は 1 群 1 例、2 群 2 例、3 群 3 例に異常が認められた。BAEP では 3 群の 2 例に異常が認められた。CNSL を合併していない群(1+2 群)と合併した群 (3 群) とを比較してみると EEG, P-300, VEP, BAEP が $P < 0.01$, SNS が $P < 0.05$ と有意の差が認められた。また CI を併用しなかった群 (1 群) と併用した群 (2+3 群) とを比較すると VEP が $P < 0.01$, EEG が $P < 0.05$ で有意であった。

IV. 考案

小児 ALL の治療成績の向上に CNSL の予防がはずかかって力があつたことは厳然たる事実である。しかしその一方、長期生存に伴い、また CNSL 予防に起因すると思われる種々の晩期障害の存在することもまた明らかである³⁾⁴⁾。この点を克服するためにいくつかの方法が提唱されている。代表的なものは頭蓋照射は行うがそれを通常の 3/4 量である 18 Gy に減量して行うもの、照射は行わず大量もしくは中等量の MTX 静注で予防を行うとするものの 2 つである。前者は少なくとも standard risk に対しては 24 Gy 照射群との間に CNSL の発症に差がないといわれており¹⁶⁾¹⁷⁾、後者も CNSL の予防に有用であるとされる¹⁸⁾。我々は 1975 年から 1980 年まで CI なしでの小児 ALL に対する治療を行っており、そこでの経験をふまえて 1981 年より standard risk (JPL 810), high risk (JPL 811) の 2 群にわけて治療を行ってきた¹⁹⁾。我々は IDMTX は CI なしでは 500 mg/m²、CI 後は 150 mg/m² が optimal dose であると考えているが、その他 CHOP と high risk 群における 18 Gy の CI を追加している。プロトコール開始後 6 年たった現在 810, 811 共に 5 年寛解維持率 90.9% であり、CNSL、鞏丸再発をみておらず、症例数が少ないため決定的なことはいえないが、まず本プロトコールは小児 ALL に対して有用であると考えられた。なお standard risk 群で BM 再発を来した 1 例は初診時すでに骨への浸潤と臓器への浸潤をみており、leukemialymphoma syndrome とはいいがたいが、リスクファクターの分類上問題のある症例であった²⁰⁾。Freeman²¹⁾らは CNSL に対しては IDMTX は CI よりも成績がよくないとしているが、我々は 500 mg/m² と 150 mg/m² を繰り返し行なうことにより CI なしでも CNSL は充分予防可能と考えている。また high risk に対しては 18 Gy CI は 24 Gy CI より成績が悪いという報告もあるが、我々は IDMTX を併用することにより良好な成績を得ている。IDMTX が鞏丸再発に対して有効であるだろうということは理論上当然であるが²²⁾、我々も 1 例も鞏丸再発をみていないことはその傍証となりうると思われた。

我々の次の課題はこのようなプロトコールが CNS におよぼす副作用の解明である。我々は MTX の optimal dose と考えられる量に high risk 群では CI を併用しているが、CNSL を合併した症例を別として実際のところ治療上特に問題となる状況はみられていない。しかしこれらの症例における CNS の障害はより微細なレベルでの再検討が必要であると考えられ、また問題が患児の将来に重要なものであるため、今後は prospective にこれらの検査をプロトコールに組み込んでいく作業が必要である。CNSL を合併した症例では白質脳症の 2 例を含め、I. Q. を除くほぼすべての項目に異常がみられており、CNSL 合併例は白質脳症にいたらないまでもかなりの脳障害を来しているものと考えられた。EEG は CNSL を反復した群では全例異常を呈しており、寛解が維持されると発作波・基礎

波共に脳波異常が改善する方向がみられた。しかし1群と2群との間に差はみられず、EEGはCNSL合併症の障害の検討に有用であると考えられた。誘発電位のうちBAEPについてもEEGと同様の所見であった。VEPは網膜から後頭葉視覚野に至る視覚野の機能を反映するものであり、その伝導速度の低下、興奮伝導の減衰は結果としては脱髄・脳の壊死を反映すると考えられる。VEPはCIの晩期障害のよい指標になるというのは脳腫瘍において報告があるが²³⁾、小児ALLにおいてもVEPの異常がCI群に多く認められたのはCIにより微細な脱髄・壊死がみられやすいことを示唆する所見と考えられた。SNSは精神運動機能の低下の有無を検討するものでありP-300は高次認知機能・情報処理機能の検討に有用とされる。Harten²⁴⁾らはALL児の学習障害に関しては、精神運動機能の低下が高次認知機能障害よりも優位にあるとしている。我々の症例ではSNS、P-300共にCNSL合併症例において異常をみた他、またSNSの異常が1群2例、2群1例にみられ、1群の1例はmicroangiopathyの症例であったことは、精神運動機能の低下が高次認知機能の低下よりも早期に出現することを示唆する所見かもしれない。またこれらの障害が長期生存者の主な学習障害の要因となる可能性もあり、特に就学児童についてはそのQuality of lifeを評価する上で有用と思われる。それに対してCT scanは異常の存在があまりに多く、またその多くが脳室の拡大のみといったものであり、かつ経過を追ううちに正常に復するものもあったため、いわゆる神経学的障害を早期に発見する手段として適当かどうかには疑問が持たれた。小児ALLの中樞神経障害にCTの有用性を述べた報告は多いが²⁵⁾²⁶⁾、今のところ我々はmicroangiopathyや白質脳症といった明らかに臨床的に異常の認められる場合の診断以外にはCT scanが有用であるとは考えにくいという見解をとっている。I. Q.については5歳以下初発例のCI群に低下が強いように思われたが有意ではなかった。Obetz²⁷⁾らは知能障害は3年以上すぎて目立ってくるとしており、I. Q.に関しては各個人の年齢的経時的観察がより重要であると思われた。現在我々はこのような成績をふまえて今後prospectiveな方向、すなわちこれらの検査をプロトコール内に組み込んで早期に異常を発見し、対応すべく表3のような形ですすめたいと考えている。

V. 結 語

1. JPL 810, 811は共に5年生存率90.9%であり、小児ALLの治療に有用である。
2. standard risk群ALLに対してはCIなしのIDMTXを中心とした治療は有効である。
3. high risk群ALLに対しては18 GyのCIを併用することによりCNSLの発症はみられなくなった。

4. ALLに伴う中枢神経系の晩期障害の検査として VEP, EEG が特に有用である。
5. CNSL 合併例は非合併例と比較して中枢神経系の障害の程度・頻度共に高かった。
6. 今後は神経学的検査をプロトコールの内に組み込んで施行したい。

〔文 献〕

- 1) Frei E III: Acute leukemia in children. *Cancer* 53:2013—2225, 1984
- 2) Aur RJA, Simone JV, Hustu HO, et al. : Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 37:272—281, 1971.
- 3) Meadow AT, Evans AE: Effects of chemotherapy on the central nervous system. *Cancer* 37:1079—1085, 1976.
- 4) Chessels JM: Childhood acute lymphoblastic leukemia: The late effect of treatment. *Br J Haematol* 53:369—378, 1983.
- 5) Muchi H, Ijima H, Suda T: Treatment of childhood acute lymphocytic leukemia with prophylactic intrathecal and systemic intermediate dose methotrexate. *Jpn J Clin Oncol* 12:363—370, 1982.
- 6) Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography. Vol 1, Wesley Press, Massachusetts, 1952.
- 7) 宮尾益知, 石津棟映, 丸山博, 福山幸夫: 年齢別頭部 CT スキャン所見のレ線的計値。脳と発達 10:459—464, 1978.
- 8) 杉江秀夫, 清野明子, 杉江陽子, 山口規容子, 横田和子, 福山幸夫, 丸山博: 正常新生児・乳児脳白質, 灰白質の CT 値の月齢別変動。脳と発達 13:39—46, 1981.
- 9) Touwen BCL: Examination of the child with minor neurological dysfunction. 2nd Ed. Clinic in Develop. Med., No71, Heinemann, London, 1979.
- 10) Garfield JL: Motor impersistence in normal and brain damaged children. *Neurology* 14:623—630, 1964.
- 11) 北原信, 松井農, 松島昭弘, 許斐昭史, 高田邦安: 運動発達からみた soft neurological signs. 脳と発達 9:34—46, 1977.
- 12) 小川敏郎, 内海康文, 村瀬溥太郎, 有泉基水, 馬場一雄: 学童における soft neurological signs. 脳と発達 9:48—57, 1977.

- 13) 鞭熙, 中三川晃利, 澤立子, 軽部敏昭, 井嶋裕子, 宮尾益知: 小児白血病に於ける視覚誘発電位。厚生省がん研究助成金昭和 60 年度研究報告書, 小児悪性腫瘍長期生存例の晩期障害とその対策 58—62, 1985.
- 14) 軽部敏昭, 井嶋裕子, 宮尾益知, 鞭熙, 鴨下重彦: 白血病を中心とした小児悪性腫瘍患児の聴性脳幹反応の検討。日児誌 88: 2626—2630, 1984.
- 15) 佐藤隆美, 澤立子, 宮尾益知, 清水夏絵, 二瓶一夫, 鴨下重彦: 小児における P300 の検討。脳と発達 18: 373—379, 1986.
- 16) Lampert F: Kombinations-Chemotherapie und Hirnschadelbestrahlung Bei 530 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukemie. Deutsch Med Wschr 102: 917—921, 1977.
- 17) Robison LL, Nesbit MN, Sather HN, Hammond GD, Cocia PF: Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Ped Hematol Oncol 2: 5—13, 1980.
- 18) Freeman AI, Wang JJ, Sinks LF: Highdose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rep 61: 727—731, 1977.
- 19) Muchi H, Ijima H, Karube T: The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia based on the pharmacokinetics of methotrexate in serum and cerebrospinal fluid. Acta Hematol Japonica 48: 1397—1408, 1185.
- 20) 郡司勇治, 軽部敏昭, 井嶋裕子, 鞭熙: 全身の骨破壊が著明であった ALL の 1 例。第 28 回日本小児血液研究会, 於名古屋 9: 12—13, 1986.
- 21) Freeman AI, Weinberg V, Brecher ML, et al. : Comparison of intermediate-dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. New Engl J Med 309: 477—484, 1983.
- 22) Riccardi R, Vigersky RA, Barnes S, et al. : Methotrexate levels in the interstitial space and seminiferous tubule of rat testis. Cancer Res 42: 1617—1619, 1981.
- 23) Yaar I, Ron E, Modan M, Perety H, Modan B: Long-term cerebral effect of small doses of X-radiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. Ann Neurol 8: 261—268, 1980.
- 24) Harten G, Stephani U, Henze G, Langermann HJ, Hanefeld F: Slight impairment

- of psychomotor skills in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 142:189—197, 1984.
- 25) Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizzo PA, Adornato Bt, Di Chiro G: Abnormal CT scan of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 298:815—818, 1978.
- 26) 日吉保彦, 山本正士, 横山隆, 青木信幸: 小児急性白血病療法による中枢神経合併症—computed tomography によるアプローチ。医学のあゆみ 103:687—688, 1976.
- 27) Obetz SW, Ivnik RJ, Smithson WA, Colligan RC, Groover RV, Gilchrist GS, Houser OW, Burgert EO, Klass DW: Neurpsychologic follow-up study of children with acute lymphocytic leukemia. *Ame J Ped Hematol Oncol* 1:207—213, 1979.

表1 治療対象患児のプロフィール

	JPL 760		JPL 810	JPL 811
	standard risk	high risk		
Case	11	8	16	11
Sex (m/f)	6/5	8/0	10/6	6/5
Site of relapse				
BM	3	2	1	1
CNS	1	3	0	0
BM+CNS	0	1	0	0
Testis	0	0	0	0
Died	4	6	1	1

表2 神経学的検討対象患児のプロフィール

	A群	B群	C群
Case	16	8	4
Sex (m/f)	9/7	6/2	4/10
Risk (standard/high)	14/2	2/6	1/3
Survival (yr)	2-9	2-8	2-5

表3 今後の神経学的検査の方向性

[大文字 : 施行すべき
 小文字 : できれば

NEUROLOGICAL TESTS REQUIRED FOR THE ASSESSMENT
OF THE NEUROTOXICITY

I) DIAGNOSIS

EEG, VEP.

II) CONSOLIDATION AND MAINTENANCE

EEG, VEP, CT, ABR.

SOFT NEUROLOGICAL SIGNS, I.Q.,

III) CESSATION OF TREATMENT

EEG, VEP, CT, ABR, I.Q.,

SOFT NEUROLOGICAL SIGNS.

JPL 810 (standard risk group)

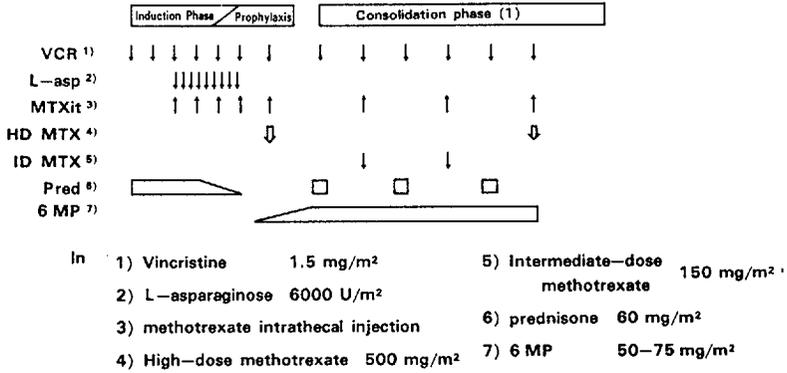


図1 JPL 810 プロトコール

JPL 811 (high risk group)

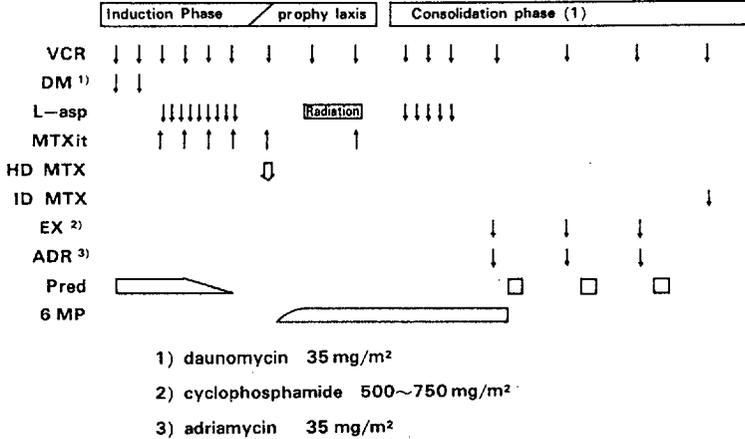


図2 JPL 811 プロトコール

Disease-free survival rate in the patients with ALL

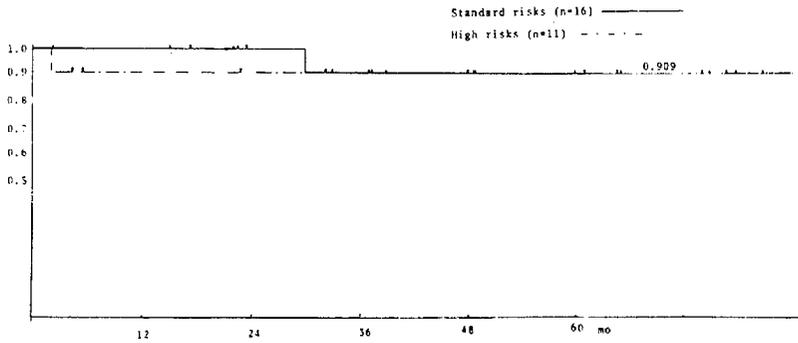
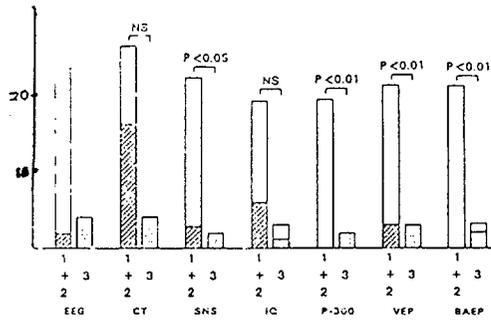
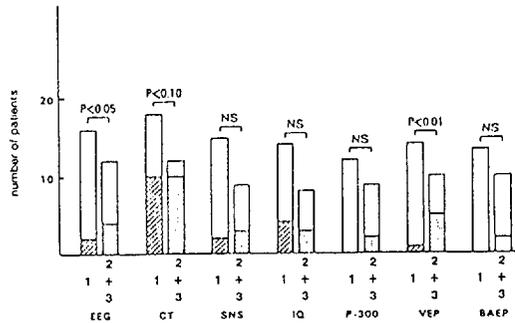


図3 JPL 810 811 の5年完全寛解
持続率

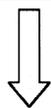


a CNSL合併と非合併例との神経学的検査
の比較



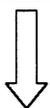
b CIの併用と非併用例との神経学的検査
の比較

図4



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確認されている。Frei III は最近の綜説で近い将来 standard risk 群の 100%, high risk 群の 80% に治癒が期待できるようになるだろうと述べている。これらの治療成績の向上の最大の原因の一つは Aur にはじまる total cell kill の概念に基づいた中枢神経系白血病 (CNSL) 予防法の確立である。現在, CNSL 予防の標準的な方法は 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。一方白血病患児の長期生存が現実のものとなった現在, 晩期障害を含む中枢神経系 (CNS) の異常が最近の話題となりつつある。そこで CNSL 予防効果の改善と副作用の軽減を目的として大量 MTX 静注, 98Au コロイド髄注, 定期的な ITMTX といった方法の試みが行われている。我々は 1975 年以来, standard risk に対しては予防的 CI を行わず 150mg/m², 500mg/m² の MTX を中心とする治療を行い, また high risk に対しては 1981 年以来 18Gy の頭蓋照射を追加する形でプロトコールを構成している。今回の我々の報告の目的は, 1) 我々のプロトコールの成績をまとめること, 2) CNS 合併症の診断であり, そこから今後の治療の方向性を考察すると共に CNS 合併症を早期に診断し適切な処置をとるための prospective な形でのチェック項目を作成することである。