小児期白血病患者の生存の質改善に関する研究
3年間の研究業績の総括

分担研究者　植　田　　穣

要約：白血病患者の"治癒の質"，"生活の質"という面から，白血病の初回寛解持続例について，種々の面から検討した3年間の研究業績を総括し，今後の留意点を述べた。

見出し語：小児白血病，生存の質，治癒の質，生活の質

生存の質についての医学的に共通した定義はなお明らかでないが，小児の白血病では治癒したと考えられる者が漸増してきており，長い病後の生活を送るものが多くなってきているので，"治癒の質"あるいは"生活の質"という面から，治癒の状態の症例について検討して，白血病治療戦術の改善を考えねばならない段階に達している。

本年度の研究業績を中心に，前2年間のものを少し加えて，総括すると次のようである。

I　治療戦術の進歩による長期生存率・初回寛解持続率の向上について

厚生省心身障害研究「小児白血病の治療に関する研究」班（昭和58～60年）に続いて，その後の症例を加えた日本小児血液学会参加の39施設，4066例について，昭和41年からの小児白血病患者の5年以上の生存率（初回寛解持続率）について調査したところ，ALL（急性リンパ性白血病では1966～70年〔CNS-L(中枢神経系白血病）の予防を行っていなかった時期〕では10.2（4.4）%，71～75年〔Methotrexateの定期的髄注を行った時期では25.2（11.6）〕%，76～80年〔CNS-Lの予防として頭蓋照射を加えた時期〕では，44.7（28.1）%，81～83年〔危険因子別に強力な治療を行った時期〕では61.7（46.7）%に，ANLL（急性非リンパ性白血病）では，それぞれ2.5（2.5%），7.5（4.3）%，10.6（6.4）%，29.3（21.3）%に，向上してき

日本医科大学小児科学教室

ており，小児白血病の分類による頻度を加味して考えると，小児白血病は2.5人に1人は治癒するというところまできたという成績であった。

しかし，なお小児白血病患者の半数以上はなお治癒にいたらないという事実を直視すると，今後一層の治療戦術の改善が望まれる。

Ⅱ　臓器障害について

1年以上初回寛解が続いている白血病患児766例について，異常を認めたものについてその内容を調査したところ身長、成長，神経系内分泌系，造血系，肝，心，眼，聴力，腎などに障害を残しているものがあり，男性の既婚者2名のうち1名と，女性の既婚者5名のうち3名は子供を持っていたが，白血病以外のsecond malignancyに罹患したものはなかった。

Ⅲ　日常生活について

外来通院中の白血病患児135名について，血液外来日誌（三重大小児科方式）を家族・医師に記入してもらって日常生活について調査したところ，就学児の1カ月の休校日数は，ALLで平均2.2日（入・通院によるもの1.0日，通院以外のもの1.2日），ANLLでは12.9（9.6, 3.3）日であり，入・通院の理由はALLでは白血病治療と検査，ANLLでは白血病治療と感染治療であり，ANLLは月のうち⅓以上を休校しており，感染と白血病治療の副作用によるところが多く，外来治療中の嘔吐は1カ月平均ALLは3.2日，ANLLは6.6日，発熱はALLは0.9日，ANLLは3.2日，発熱時の白血球数は，$<3000/\mu\ell$が72％，$>6000/\mu\ell$が17％であり，ANLLではALLの3倍以上の発熱があり，大部分は感染症の合併によるものであった。

学校行事で最も問題になるのは体育への参加であり，普通84％，一部参加11％，見学5％であり，一部参加の大部分は医師の指示より保護者のすすめによる制限であった。

以上の調査結果から，ANLLでは外来通院期間でも⅓以上学校を休んでいる状態であり，治療法の改善，その一因としての嘔吐に対する鎮吐剤，感染に対する対策，ウィルス感染に対する予防接種基準などの策定・検討が今後の問題である。

また血液外来日誌を利用して，主治医への要望を記入させることは，家族との連絡を密にし，その要望に答え，服薬を励行させるうえにも有用である。

Ⅳ　中枢神経系障害について

白血病治療成績の向上は，CNS-Lの予防療法の導入によることが大きいことは明らかであるが，その副作用について特にCNSの頭蓋照射療法との関係が注目されているが，明らかな症状や通常の検査による大きな器質的病変だけではなく，より詳細な検査での脳機能障害による，神経内分泌的，神経精神（心理）的，心理社会（行動）的面への影響が問題視されている。

これらの領域についての内外の報告は，検査法や異常判定の基準設定の差異，対照症例の選び方などに問題があり，報告者の結論どうりに特定の因子によると解してよいか否かには疑念が持たれるものが多い。

この研究班では次のような検討を行った。

(1)　身長の成長について

白血病患児の身長の成長には，白血病自身・系統的治療薬剤特に副腎皮質ステロイドホルモン・頭蓋照射による内分泌障害特に成長ホルモン（GH）欠損などの影響が考えられ，幼児，前思春期児，

思春期児のいずれにも身長の成長が障害されることが少なくなく，その成因と対策は大きな課題であり，この研究班でも毎年検討してきたが，思春期を経て，最終身長はどうなるのかということが最も重要と考えられる。

15歳以上になった初回寛解持続例79例の身長について調査したところ，身長の平均は標準値に比べて軽度ながら低く（Height scoreで女子で-07，男子で-0.3），-1.5以下の低身長は9/78（11.5%）で，女性8例で女性に多かった。また低身長の者は頭蓋照射歴のある群では8/57（14.0%），ない群では1/22（4.5%）で，頭蓋照射群に多かったが，低身長は頭蓋照射だけによるとは考えられないことを示唆する成績と思われた。

また女性の身長の成長に影響する因子を検討したところ，GH欠損だけではなくて，早期の思春期発来（乳房の発達・初潮の発来・骨成熟の促進・血清アルカリフォスファターゼ高値）とこれに伴うgrowth spurtの不十分によるものであり，頭蓋照射による視床下部下垂体系障害に加えて，副腎抑制（副腎androgen分泌不全）も関与しているという成績であった。

白血病児では，身長の縦断的追跡を行い，低身長と考えられる場合には，視床下部下垂体系の内分泌系，骨年齢，副腎androgen，性ホルモンの検査を行い，GHやcyproterone acetate，androgenの適正な適応を考慮する必要がある。

(2) 脳障害について

頭蓋照射の副作用の他の一つは神経系細胞に及ぼす影響である。

昨年度の研究で，本研究班で微細脳機能障害徴候・知能テスト・心理テストを含めた共通のバッテリーを作ったが，本年度はこのバッテリーによる5施設間の検査結果の一致度を検討したところ，一致係数は0.794であり，有用との成績を得た。

ついで5施設のALL初回寛解持続57例について，発達神経・心理学的検討をこの方法で行った。

知能指数（IQ）は平均89.5で正常範囲内であったが，言語性IQは93.0，動作性IQは89.2で，動作性IQのほうが低い傾向にあり，年齢が低いほどこの傾向が著明であり，頭蓋照射群と脳波異常群とにIQ低下の傾向があったが，CT異常群ではこの傾向は認められなかった。

知能検査の項目別では，言語性知識の項で症例全体の平均はやゝ低い傾向があり，特に脳波異常群とCT異常群では正常より1.0SD（評価点で3）以上低下していた。動作性の項では症例全体の平均では正常範囲内であったが，発症時2歳未満群の絵画完成と，脳波異常群の積木模様テストで1.0SD以下の低下を認めた。

微細運動機能では過半数は正常成人と同じ成熟した運動機能を示したが，指対立・指先接触・不随意運動・片足立ちなど，未成熟を示したものがあり，評価0は70%，評価1は27.7%，評価2は2.3%，運動持続困難は17.5%であり，総合判定では精神発達の正常は70%，境界領域は12.3%，異常は17.6%，運動発達の正常は72%，境界領域は21.0%，異常は7.0%であり，また学業成績では上14.0%，中63.2%，下22.9%であった。

以上のように白血病の長期生存例では，精神発達と微細運動機能発達とに約30%の症例で異常をきたし，学業成績など社会的適応に支障をおこすことが考慮されるので，今後この研究班が作ったテストバッテリーによる方法を基準として，施設

間の比較で誤差が少なくなるよう注意深い検査によって，異常の要因の解析と早期発見による対策によって，改善をはかる必要がある。

心理的後遺症の検査として，上記の5施設の57例について欲求不満度検査（P-Fスタディ）を行なったところ，10歳以下の群では80％が外罰方向を示し，自己防衛型，要求固執型はそれぞれ約50％，11～12歳群では外罰方向が40％，内罰方向が25％，無罰方向が31％であり，また自己防衛型は88％，要求固執型は12％，13～15歳群では外罰方向が45％，内罰方向が26％，無罰方向が29％，また自己防衛型は77％，要求固執型は23％であった。

10歳未満児は敵意を外に向け，自我を強調したり，解決をはかるために他人に依存し救助を求める状態にあり，11歳以上児では攻撃方向は敵意があってもうまくはぐらかしたり，良い子供であることを周りに印象づける方法をおぼえ，一方自己主張も強くなる傾向が伺われた。

また検査の結果と実際の面接とではかなりの違いがみられ，面接ではおとなしく，外に敵意を向ける状態はみられず，穏やかで大人からも好感をもたれる患児が多いが，検査上では欲求不満が強く，自己主張するタイプがみられ，社会性の乏しさや経験不足によるものが，検査と面接の違いにうきぼりにされた。

個々の患者の面接療法の必要性が指摘され，積極性をうながすような助言が必要である。

Ⅴ　肝機能障害について

後遺症としての臓器障害のうち，肝機能障害は最も屢々みられるものであるが，GPTの変動を追跡してみたところ，維持療法中に最も多く異常値がみられるが，治療中止3カ月以内に正常化しており，一部の輸血によると思われるB型・非A非B型肝炎によるものを除いて，薬剤によるものは薬剤中止後速やかに消失し，重要な障害とはならない成績が得られた。

治癒終了1年以上経過したALL患児23例での異常は，GOT 1例，GPT 2 例，choline esterase 2例，TTT 1例，IgG高値1例であった。

胆汁酸分画を検討した13例では，いずれか1つ以上の分画の異常は5例（38.4％）であり，その内容はGCA 1例，TCA 3例，GCOCA 1例，TCDCA 2例，TUDCA 1例であり，またCA＋DCA/CDCA＋LCAが0.5以下の低値を示したものが6例（46.1％）あった。また食餌負荷後の胆汁酸値に異常を示すものがあった。

成長して肝に負荷がかかる状態に遭遇すれば，予備能の低下が表面に出る可能性が残されている。

Ⅵ　心障害について

初回寛解持続例の白血病児についての全国23施設のアンケート調査では，心電図異常はALLで1.2％，ANLLで7.2％であったが，施設によっては約30％という高い値のところもあった。

白血病児でAnthracycline（ATC）系薬剤のDaunomycin（DM）を使用した23例についで，Mモード心エコー図，超音波ドプラー因，心電図を検討したところ，これによる心毒性は左室収縮機能の指標であるShortening fraction (SF), End-Systolic Stres/End-Systolic Volume Indexが評価に適しているものであり，DMの累積量が500/m^2以上になったら心エコー図を加えた注意深い追跡が必要であり，700mg/m^2以上になると慢性蓄積毒性心障害を示唆する値を呈するものが多くなり，ATCによる心不全への進展は累積量

だけではなく，それに達する治療期間も関与しているとの成績であった。

また8施設のALL患児34例延べ58回の断層心エコー検査では，pericardial effusionが22%，Ejection（正常≧0.60）の低値が7%，SF ratio（正常0.30～0.40）の低値が15%，R-Systolic Time Interval（STI）（正常≦0.30）の異常が8%，L-STI（正常<0.40）の異常が7%に認められたが，治療を終了しているものでは，FSRの低下が21.4%，R-STIの異常が9.0%，L-STIの異常が8.3%であった。

心エコーと心電図異常との関係は，両者とも異常は14%，心エコー異常のあるものの中で心電図異常は50%，逆に心電図異常のある中で心エコー異常は62%であり，両者の検査が必要であると考えられる。

ATC系薬剤を使用する場合には，DMの累積量が500mg/m²に達したら心エコーによる追跡は必須であり，この急性心毒性の防止にはNeuquinon（CoQ_{10}）が有効であると思われる。

Ⅶ　骨髄移植による治療の後障害について

骨髄移植（BMT）は白血病の治療法として有力な方法であるとの成績があげられているが，BMTの前処置としての化学・放射線療法，GVHとその治療などが，発達途上にある小児にたいして少なくない影響を及ぼすものと考えられ，これらの患児の生存の質の検討は今後の大きな課題である。

BMTを受けた小児17例（うち白血病は3例）について検討したところ，インスリン負荷によるGHピークが7ng/mℓ以下は2例，7～10ng/mℓは3例であったが，インスリン負荷で正常（>10ng/mℓ）の10例中に，睡眠中GH分泌不良のものが約半数認められた。

甲状腺機能については，TSHの基礎値が高いものが6例，TRH負荷での過大反応が9例あり，プロラクチンは基礎値は正常であったが，TRH負荷での過大反応が5例あり，潜在的甲状腺機能低下を示唆する所見であった。

性腺機能については，LH，SHの基礎値は1例を除き正常範囲であったが，LH-RH負荷での過大反応が3例にみられ，HCG負荷では2例で無あるいは低反応であった。

15歳の1例での睾丸生検ではaspermatogenesisが認められた。

白血病のBMT療法については，その治療率が上昇すればする程，後障害についての多数例についての研究集積が重要である。

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

要約:白血病患者の“治癒の質",“生活の質''という面から,白血病の初回寛解持続例について・種々の面から検討した3年間の研究業績を総括し,今後の留意点を述べた。