

ALL 長期生存女児の成長障害の要因

(分担研究：小児期白血病患者の生存の質改善に関する研究)

上 田 一 博 *
浜 本 和 子 **

要約： ALL 長期生存女児の成長障害は、GH 欠損のみならず、早期の思春期発来と、それに続く不十分な growth spurt による。これは頭蓋照射による視床下部障害に加えて、副腎抑制すなわち副腎 androgen の分泌不全も考えられる。乳房発達、骨成熟の促進、AIP 急増で示される思春期発来の早期より、最終身長が低身長にとどまらないよう対策を講じてゆく必要がある。cyproterone acetate, GH, androgen なども有用と思われる。

見出し語： ALL, 後期障害, 成長障害

我々の施設で治療した ALL 長期生存者に、成長障害を来たした例が多く、特に思春期を迎えた女児に多いことを、これまでに報告してきた。今回はその原因に関して、8年以上経過した ALL 年長女児6例について、詳細に検討した。

表1に示すように、症例1～6は検査時年齢12～18歳で、7年以上前に予防的頭蓋照射24～25Gyを受けている。現在139～149cmといずれも低身長である。骨年齢は暦年齢にはほぼ一致し、症例1～4はほとんど最終身長に達している。症例5を除き、両親のいずれかに低身長傾向がみられる。

insulin や arginine 等による成長ホルモン (GH)

広島大学小児科*, 広島赤十字原爆病院小児科**

分泌能検査は全例 GH 分泌不全を示したが、ソマトメジン C (SMC) は正常範囲内である。

症例1は初潮発来後、骨成熟を抑制する cyproterone acetate を投与しながら GH 補充療法を施行したが無効であった。症例3～5も初潮発来後同様の治療を行っているが無効と思われた。症例6は、初潮発来前に同様の治療を行い、catch up growth を得ている。

初潮は11歳2カ月から12歳6カ月、初潮時の身長は131～142cmと、日本人の平均12歳6カ月、151cmに比較すると、やや早目で、きわめて低身長の段階で初潮を迎えている。また乳房の発達は Tanner II～IV と比較的良好であるが、陰毛は

Tanner I が多く、未熟な性成熟を示している。

これらの女兒では、初潮前の growth spurt がきわめて低身長段階から始まり、growth spurt 自身も不明瞭・不十分であり、最終的に低身長にとどまっている。

思春期の growth spurt には、GH と共に Androgen を必要とする。女兒では、副腎性 androgen [dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) や dehydroepiandrosterone (DHEA) など] がその主体をなす。これらの女兒および思春期を迎えた11歳女兒2例(症例7・8)の血中DHEA-S, DHEAを測定した。二次性徴の未発達な症例8および cyproterone acetate を投与中の症例4~7で両者共低値を示した。症例4~7では cyproterone acetate の抗 androgen 作用を反映している可能性もあるが、症例3では投与中でありながら低値を示していない。cyproterone acetate 投与中であること、また小児の年齢別の正常値が不明であることより、data としては不備であるが、副腎性 androgen の分泌が不十分な可能性はあると思われる。

これは頭蓋放射線照射が間脳-下垂体系、ことに視床下部を中心とした障害をきたすと言われており、GH releasing hormone, gonadotropin releasing hormone と共に ACTH-releasing hormone の分泌障害によると思われるが、さらに我々の protocol では、steroid 剤を多用しており、steroid 剤による副腎抑制も考えられる。症例1~4は、広島大学小児 ALL protocol (HL-1) で5年間治療されているが、1カ月に5日間の prednisolone の間歇的投与

を3年間受けている。症例5~6は HL-2 protocol で、3年間に亘って1カ月余に10日間、同様に prednisolone 投与を受けている。

steroid 剤は連日投与に比べ隔日投与では副作用が出現しにくいと言われるが、断続的ながら3年間の steroid 剤の投与は、副腎抑制をもたらす可能性は十分考えられる。最近では、一般に治療期間の短縮が勧められているが、我々も2~3年で化学療法を終了している。steroid 剤の断続的投与も1~1.5年と短縮されるわけであるが、副腎に与える影響に関しては、今後も注意深い観察が必要と思われる。また、steroid 剤の投与方法を中心として、protocol の見直しも必要であろう。

一方、現在治療中あるいは治療中止した長期生存例が低身長に終ることに対する予防対策も検討が必要である。

症例1~6は二次性徴が不十分なままで初潮を迎えているが、乳房の発達は早期から始まり、思春期発来最初の徴と考えられる。同時に、図1のように骨年齢の急速な促進が見られ、遅れていた骨年齢が暦年齢に近づき、いずれ暦年齢を越えてゆく。さらに血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の急上昇も growth spurt の時期を示している。このような思春期発来の時期より、最終身長が低くならないよう対策を講じる必要がある。

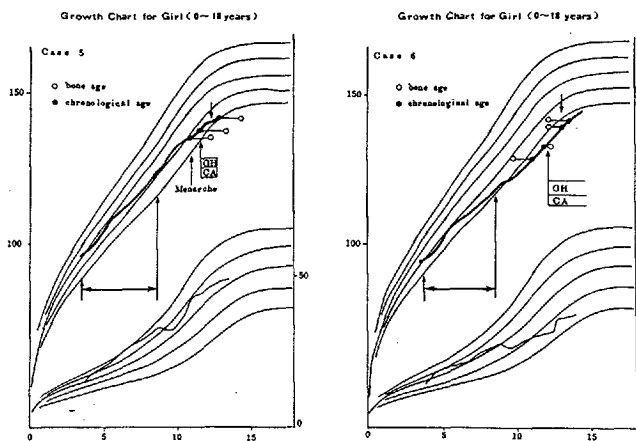
cyproterone acetate (CA) は骨成熟を抑える点で有効と思われる。図1の症例6のように、CA の投与により骨成熟の促進をとどめ、身長年齢を促進させうる。しかし一方、その抗 androgen 作用が growth spurt を反対に阻害する可能性がある。結局 CA の投与開始時期および投与中止時期が問題と思われる。さらには growth spurt

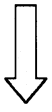
をGHや androgen で助長する方策の検討も必要とされる。

表1. ALL長期生存女兒の成長障害の要因

症例	年齢/ 青年期 Radiation	身長 Height velocity	二次性徴 (Tanner's)		初潮年齢 初潮時 身長	治療	Androgens	Estrogens	Urine	SMC	両親の 身長
			乳房 陰毛	初潮時 身長			DHEA(1.2~7.5) DHEA-S(500~2000)E ₂ (ng/ml)	E ₁ (pg/ml)	17-KS 17-OHCS (mg/day)	GH分泌	
1 (KM)	18/18歳 25Gy	139cm 0cm	III	12.00歳	133cm	After CA, hGH	4.4 2300	73.9 35.5	3.4 0.8 ↓	1.38 ↓	160cm
			II	13.00歳							?
2 (MK)	18/18歳 24Gy	149cm 0cm	IV	12.00歳	140cm	None	4.5 <200 ↓	55.0 162	0.48 ↓	0.90 ↓	167cm
			V	14.00歳							150cm
3 (MF)	14/14歳 24Gy	141cm +1cm	III	11.10歳	131cm	On CA, hGH	3.2 1260	54.6 42.9	0.69 ↓ 0.77 ↓	0.90 ↓	161cm
			IV	13.10歳							151cm
4 (KY)	12/13歳 24Gy	141cm +1cm	IV	11.02歳	135cm	On CA, hGH	1.0 ↓ <200 ↓	41.0 49.8	4.6 4.1 ↓	1.91 ↓	158cm
			II	13.50歳							162cm
5 (AM)	14/14歳 24Gy	145cm +2cm	III	12.06歳	142cm	On CA, hGH	0.8 ↓ 391 ↓		4.8 5.6 ↓	2.30 ↓	164cm
			II	14.20歳							158cm
6 (YF)	13/12歳 24Gy	140cm +4cm	II	Not yet	Not yet	On CA, hGH	1.2 ↓ 269 ↓	136 44.4	1.64 2.4 ↓	1.36 ↓	172cm
			I								150cm
7 (AN)	11/11歳 18Gy	147cm +4cm	II	Not yet	Not yet	On CA	1.2 ↓ 207 ↓		1.7 ↓ 3.8 ↓	0.91 ↓	164cm
			I								155cm
8 (MN)	11/10歳 18Gy	136cm	I-II I	Not yet	Not yet	On chemo.	0.7 ↓ <200 ↓		0.8 ↓ 3.6 ↓	1.36 ↓	171cm 162cm

図1. 成長曲線





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:ALL 長期生存女兒の成長障害は,GH 欠損のみならず,早期の思春期発来と,それに続く不十分な growth spurt による。これは頭蓋照射による視床下部障害に加えて,副腎抑制すなわち副腎 androgen の分泌不全も考えられる。乳房発達,骨成熟の促進,AIP 急増で示される思春期発来の早期より,最終身長が低身長にとどまらないよう対策を講じてゆく必要がある。cyproterone acetate,GH,androgen なども有用と思われる。