小児白血病長期生存例における発達・神経・心理学的検討

（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）

桜井実[1]、神谷斉[1]、樋口和郎[1]、加藤充子[1]、
植田穣[2]、山本正生[2]、前田美穂[2]、月本一郎[3]、
有本潔[3]、滑志田ひとみ[3]、宮野史子[3]、赤塚順一[4]、
星順隆[4]、島崎晴代[4]、小林尚明[4]、鞭熙[5]、宮本信也[5]

要約：　小児急性リンパ性白血病長期生存症例57例（5施設）について昨年度本研究班で報告したテスト・バッテリーを用いて発達神経心理学的検討を行った。本バッテリーの施設間の検査結果の一致度は高く、多施設共同研究に用いることができた。発達神経学的検討の結果は知能指数特に動作性ＩＱの低下傾向があり、低年齢発症者にその傾向は強かった。微細運動機能と運動持続の検査では運動機能の未成熟さを示す例があった。総合判定では境界～異常例が1/3程みられ、原因因子も検討した。

見出し語：　小児急性リンパ性白血病、長期生存、知能発達、微細運動機能、神経学的微徴候

【方法】

昨年度の報告書に発表した小児白血病長期生存例のＱＯＬ検討のための発達神経心理学的テスト・バッテリーを用いて、５年以上初回完全寛解を続けている小児急性リンパ性白血病の患児について５施設で共同研究を行った結果を報告する。

１．各研究施設による検査結果の一致度の検討

（集計担当：自治医科大学）

目的：神経学的微徴候は、検査者により評価が多少異なることが予想されたため、予め施設間の評価結果の一致度を検討した。

方法：今回の調査で検討した神経学的微徴候検査について、4例のモデルケースのビデオを作成し、各施設で個別に評価判定した。モデルケースの詳細は、各施設には一切知らさなかった。結果は共同研究者の1人が集計し、Kendall の一致係数を求めた。

結果および考案：4例のモデルケースにつけられた神経学的微徴候の点数に関し、個々のモデルケース毎に Kendall の一致係数を求めると0.659～0.894 であった。いずれも有意確率は1%以下であった。4例の総点数を検討すると一致係数は0.794 ($p<0.01$)であった。個々の検査項目については一部の検査項目につき評価に差が認められるものがあったが、評価の一致度を著しく下降させる程のものではなかった。この評価の差については、各評価者による検討会をもち意見の統一を計った。以上より神経学的微徴候の評価に関し、今回の共同施設間に問題になる程の大きな差はないと判断した。

[1]三重大学小児科、[2]日本医科大学小児科、[3]東邦大学小児科、
[4]東京慈恵会医科大学小児科、[5]自治医科大学小児科

【結果】

2．発達神経学的検討の結果

（集計担当：三重大学・東邦大学・日本医科大学）

対象：5施設の5年以上初回完全寛解続行中の57例（表1）（男 28例、女29例）で、検査施行時の年齢は11才11月±2才10月（6才1月～20才7月）（平均±標準偏差（範囲）：以下同じ）であった。発症年齢は4才6月±2才5月（0才8月～12才9月）で、発症後の経過年数は7年6月±2年1月（5年0月～12年8月）であった。症例の疾患分類は各施設の診断に基づき、L１が23例、nonTnonB 22例、T 5例、不明 7例であった。中枢神経予防法は未施行 1例、MTX髄注 2例、頭蓋照射 3例、MTX髄注および頭蓋照射併用 39例、MTX髄注およびHD－MTX併用 5例、MTX髄注・頭蓋照射・HD－MTX併用 7例であった。これらの症例のうち脳波異常が14例に、また頭部CT異常が17例にみられた。

結果および考案：発達神経学的検査の集計結果を表２に示す。知能指数（IQ）は平均89.5で正常範囲であった。言語性と動作性に分けてみると、やや言語性IQの方が高い傾向であった。IQの低下に関与する因子をみるために、発症時年齢、頭蓋照射、脳波、頭部CTについてそれぞれの因子でグループ分けをして、各グループ別のIQをみた。発症時年齢では5才以上に比べて5才未満、さらに動作性IQは2才未満でIQが低い傾向を認めた。頭蓋照射を行ったグループと、脳波異常が生じたグループとでIQの低下傾向があった。しかしCT異常ではこのような傾向はなかった。なお標準偏差は概ね10前後で5%の危険率で有意差はなかったので、標準偏差は省略した（以下同様）。

知能検査の各項目別の評価点について検討した。言語性の検査項目を表３に示す。症例全体の平均では知識の項目でやや低下傾向がみられた。IQと関連すると思われる因子別にみると、脳波異常とCT異常の知識の項目において、正常より1.0SD（評価点では3.0）以上低下していた他は全て正常であった。数唱はデータ数が少なかったので今回の検討からは除外した。

表１　対象症例　５７例

自治医科大学小児科	６例
東京慈恵会医科大学小児科	６例
東邦大学小児科	７例
日本医科大学小児科	１６例
三重大学小児科	２２例

表２　知能指数の平均

WISC-R: IQ	FS－IQ	VIQ	PIQ
全例の平均	89.5	93.0	89.2
発症時年齢			
～2才	87.1	97.1	80.1
2～5才	88.3	91.9	88.2
5～ 才	94.1	97.8	93.7
頭蓋照射			
有	89.8	94.6	88.5
無	93.8	95.4	94.3
脳波異常			
有	83.9	88.2	84.1
無	91.0	94.2	90.6
CT異常			
有	89.9	91.4	91.7
無	90.1	95.5	88.5

表３　知能検査：項目別評価点（言語性検査）

WISC-R: SS	知識	類似	算数	単語	理解	数唱
全例の平均	7.7	9.4	9.7	9.1	10.5	10.1
発症時年齢						
～2才	8.9	10.4	9.6	8.4	10.6	
2～5才	7.3	9.0	9.1	9.0	9.7	
5～ 才	7.8	9.4	10.5	9.5	11.1	
頭蓋照射						
有	7.5	9.5	9.4	9.2	10.6	
無	8.4	8.9	11.1	8.9	9.9	
脳波異常						
有	6.2	9.2	7.6	9.6	10.5	
無	7.5	9.0	9.9	8.9	10.4	
CT異常						
有	6.9	9.0	9.2	9.9	10.4	
無	7.7	9.4	9.7	8.9	10.3	

動作性の検査項目を表４に示す。症例全体の平均では全て正常範囲であった。関連する因子別では、発症時年齢2才未満の絵画完成と、脳波異常の積木模様でちょうど1.0ＳＤの低下を示したが、その他の低下はなかった。（各評価点の標準偏差は概ね3前後であったが、ＩＱ同様省略した。）

微細運動機能の検討の結果は、評価が０で正常成人と同じ成熟した運動機能を示した症例が過半数を占めた。このうち指対立、指先接触、不随意運動、片足立ちなどに運動機能の未成熟さを示した例がみられた。このような運動機能は比較的高度の発達が要求されるため、評価が１または２になったと思われる。（表５）

運動の持続困難の検査では、およそ４分の１の症例でマイナスの得点が得られ、一部の症例で集中困難があると思われた。（表６）

最後に総合判定の集計では、正常が約40例で全体の約３分の２であったが、精神発達の方が運動発達よりも異常例が多かった。学校の成績については低下する症例が多く、慢性疾患として入院および外来通院の影響などを考慮してもなお問題があり、このような症例の長期フォローが必要である。（表７）

結論：知能検査と微細運動機能検査を中心にして長期生存例では異常をきたしてくる症例があり、学校成績など社会適応に支障をきたす症例が少なくなかった。本研究により、従来単独施設の少数例で指摘されていた小児白血病長期生存例の中枢神経系機能障害について、多施設間で本研究のテスト・バッテリーを用いることにより、多数例でより詳細な比較研究ができることが示された。今後さらに症例の増加と詳細なデータの解析により、小児白血病長期生存例の中枢神経障害の内容および原因因子の分析、さらにその予防方法の検討が期待される。

表４　知能検査：項目別評価点（動作性検査）

WISC-R: SS	絵画完成	絵画配列	積木模様	組合せ	符号	迷路
全例の平均	9.4	8.8	8.4	8.7	8.7	9.6
発症時年齢						
～2才	7.0	8.9	7.1	7.4	7.6	
2～5才	9.5	8.2	8.0	8.4	8.3	
5～ 才	10.0	9.4	9.4	9.4	9.2	
頭蓋照射						
有	9.4	8.9	8.4	8.7	8.5	
無	9.3	8.8	7.3	8.3	10.0	
脳波異常						
有	9.1	7.6	7.0	9.0	7.6	
無	9.3	9.4	8.4	8.2	9.2	
ＣＴ異常						
有	9.1	8.9	8.5	9.9	8.4	
無	9.7	8.7	8.2	8.2	8.8	

表５　微細運動機能検査（Touwen & Prechtl）

評価	0	1	2	3	4	5	6
変換運動	42	14	1	0			例
指先接触	37	20	0				
指対立	27	20	5				
ＩＶＭ	37	20	0	0			
片足立ち	42	14	1	0	0	0	0
内反足歩行	47	9	1	0			
外反足歩行	44	12	1	0			

表６ Motor Impersistence Test(Garfield)

得点	0	(－)
側方視野注視	43	14例
視野検査中注視	47	10
知覚検査中対側視	51	6

表７　総合判定

総合判定	正常	境界	異常
精神発達	40	7	10例
運動発達	41	12	4例
学業成績	上	中	下
	8	36	13例

【参考文献】
（１）David Wechsler（原著）：（日本版著）①日本心理適性研究所：ＷＰＰＳＩ知能診断検査，1971,②児玉省・品川不二郎・茂木茂八：ＷＩＳＣ－Ｒ知能検査，1978,③児玉省・品川不二郎・印東太郎：ＷＡＩＳ成人知能診断検査，1958,日本文化科学社.
（２）B.C.L.Touwen: Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction,2nd ed., C.D.M. No.71, Heinemann,1979.
（３）北原　佶，他：運動発達からみた soft neurological signs，脳と発達、9: 34-47,1977.
（４）小川敏郎，他：学童における soft neurological signs，脳と発達、9: 48-57,1977.

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:小児急性リンパ性白血病長期生存症例 57 例(5 施設)について昨年度本研究班で報告したゲスト・バッテリーを用いて発達神経心理学的検討を行った。本バッテリーの施設間の検査結果の一致度は高く、多施設共同研究に用いることができた。発達神経学的検討の結果は知能指数特に動作性 1Q の低下傾向があり、低年齢発症者にその傾向は強かった。微細運動機能と運動持続の検査では運動機能の未成熟さを示す例があった.総合判定では境界～異常例が 1/3 程みられ、原因因子も検討した.