

急性リンパ球性白血病長期生存

患児の肝機能について

(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)

別所文雄、横田俊一郎、鈴木五三男

要約： 急性リンパ球性白血病の全経過中には種々の程度の薬剤性肝障害が認められたが、これは薬剤投与中止後速やかに消失し、治療終了後1年～7年6カ月(中央値4年2カ月)の時点での肝機能はほぼ正常であると考えられた。しかし、胆汁酸分画、および食餌負荷後の胆汁酸値には異常値をとる例がみられた。今後成長し、肝に負荷がかかる状況に遭遇した場合に予備力の低下が表面に出る可能性は否定できないものと思われた。

見出し語： 急性リンパ球性白血病、長期生存者、薬剤性肝障害、肝機能、血清総胆汁酸値、胆汁酸分画、食餌負荷後総胆汁酸値

1. 緒言： 白血病の維持療法に最もよく用いられている6-MPとmethotrexate (MTX)は、何れもその使用中にしばしばトランスアミナーゼの上昇をもたらすことが経験される。また、これらを長期に使用した症例では生検肝組織に種々の程度の線維化が認められ、まれには肝不全に至る症例も報告されている。

これらの薬剤を長期間大量使用した症例に残っている可能性のある器質的障害を、非侵襲的方法で検出することができるか否かを検討した。

2. 材料と方法： 3年間にわたる6-MPとMTXの使用の後に治療を終了し、少なくとも

1年以上を経ているALLの患児23例について表1に示した項目について検討した。また、その中の13例については胆汁酸の分画についても検討を加えた。

白血病に対する維持療法として用いた6-MPとMTXの投与量は、GOTおよびGPTの値の如何によらず、白血球数のみにより決定した。

3. 結果： 症例の白血病診断時年齢の中央値は3歳11カ月(1歳2カ月-15歳)で、性比は男/女=13/10であった。診断時2例でGPTの高値を認めたが、これらにHA抗体の上昇はみられず、またHB_s抗体および抗原は全例で陰性であった。19例で診断以来の経過中に輸

血が行われたが HB_s 抗体あるいは抗原が陽転した例はなかった。

維持療法中の症例当りの6-MPと MTXの総投与量は、それぞれ $59.65 \pm 21.16 \text{ g/m}^2$ と $3.35 \pm 1.27 \text{ g/m}^2$ であった。

経過中の GPTの動きを治療時期毎にみたものを図に示した。全経過中、GOTおよび GPTが正常値上限の3倍(約100 IU/l)以上の値を取った回数はそれぞれ 293回の測定中52回(17.7%) および 122回(41.6%) であった。これらの値は治療終了後3カ月以内に全例正常化した。

治療終了後1年～7年6カ月(中央値4年2カ月)の時点での肝機能を表す各パラメータの値は表1の通りであった。トランスアミナーゼ値の異常を2例で認めたが、これはこれらの症例に認められた肥満のためと思われるものであった。他の項目には有意な異常値は認めなかった。

胆汁酸およびその分画についての結果は表2に示した。総胆汁酸値については、異常値をとった症例はなかった。胆汁酸分画では、5例で何れかの分画に異常値を認めた。(コール酸+デオキシコール酸) / (ケノデオキシコール酸+リトコール酸) 比が0.5以下の低値をとった例が6例(46.1%)存在した。

次に食餌負荷後の胆汁酸とその分画についての検索をした1例を提示する。

【症例】 白血病診断時2歳6カ月、検索時7歳9カ月の女兒。6-MPおよび MTXの総投与量は、それぞれ 40.57 g/m^2 および 2.78 g/m^2 で、維持療法中の GPTの最高値は正常上限の8.09倍であった。また、維持療法中12回行った GPT測定では4回に正常上限値の3倍以

上の値を認めた。食前の総胆汁酸値は $4 \mu\text{mol/l}$ であったが、食後のそれは $30 \mu\text{mol/l}$ まで上昇した。

4. 考察: 白血病の治療に用いられる大部分の薬剤は細胞毒であり、肝障害を来す薬剤も多い。特に6-MPと MTXはこの点で典型的な薬剤である。これらの使用によるトランスアミナーゼの長期にわたる上昇は、相当量の肝細胞の破壊があることを意味しており、肝の線維化が生検により見いだされることは当然のこと、と思われる。肝は巨大な臓器であり、その予備力は大きいものと考えられ、臨床的には侵襲の大きな組織学的な検索による線維化の証明よりも何等かの方法による残存予備力の測定がより有意義なものと思われる。

今回の検索では、一般的な肝機能はほぼ正常であるにもかかわらず、胆汁酸分画と、食餌負荷胆汁酸値に異常が認められる例があった。血清胆汁酸²⁾、特に胆汁酸分画の構成比率³⁾あるいは食餌⁴⁾や薬剤⁵⁾負荷による胆汁酸値の変化は最も鋭敏な肝胆道系疾患の指標とされており、これらの結果は、症例の中には肝に何等かの障害がある者がいる可能性を示唆するものであり、このような症例が今後成長し、肝に負荷がかかる状況に遭遇した場合に予備力の低下が表面に出る可能性は否定できない。従って、これらの症例については注意深い追跡と、生活に対する適切な指導が必要と考えられる。

文献

1. Parker D, et al.: Liver damage in children with acute leukaemia and non-

Hodgkin's lymphoma on oral maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 4:121-127, 1980.

2. 安室芳樹, 東野一彌: 疾患と胆汁代謝. 代謝24:707-716, 1987.
3. 上野山林造: 肝疾患における血中胆汁酸測定の意義, とくに胆汁酸分画よりみた肝胆道系疾患の診断. *臨床病理* 24:478-484, 1981.
4. Kaplowitz N, Kok E, Javitt NB: Postprandial serum bile acid for the detection of hepatobiliary disease. *JAMA* 225:292-293, 1973.
5. 田中直美, 他: 肝疾患における血清胆汁酸測定の臨床的意義. *肝臓* 22:785-801, 1981.

表2. 胆汁酸およびその分画の異常値 (13例中)

| 胆汁酸分画 | 異常例数と異常値 | |
|-----------------|----------|------------------|
| | 上限値以上 | 上限値の1.5倍以上 |
| 総胆汁酸 | 0 | 0 |
| GCA | 1 | 0 |
| TCA | 3 | 2 (x1.67, x2.00) |
| GCDCa | 1 | 1 (x2.45) |
| TCDCa | 2 | 1 (x2.67) |
| TUDCa | 1 | 1 (x9.00) |
| その他の分画 | 0 | 0 |
| 少なくとも1つの分画 | 5 | 3 |
| CA+DCA/CDCA+LCA | <1.00 | 11 |
| | <0.50 | 6 |

表1. 検索項目と異常例数

| 項目 (検索例数) | 異常例数 |
|----------------------|----------------|
| GOT(23) | 1 (x1.2) |
| GPT(23) | 2 (x1.3, x2.1) |
| Choline esterase(23) | 2 (x0.9, x1.1) |
| T-Bil(23)/D-Bil(23) | 0/0 |
| Albumin(23) | 0 |
| Prothrombin time(15) | 0 |
| TTT(23) | 1 (x1.5) |
| ZTT(23) | 0 |
| A/G(23) | 0 |
| IgG(20) | 1 (high) |
| γ-globulin(9) | 0 |
| HBs-Ag/Ab13 | 0/0 |
| HA-Ab | 0 |

括弧内は異常値 (x印は正常値上限の倍数)

括弧内は正常値上限の倍数

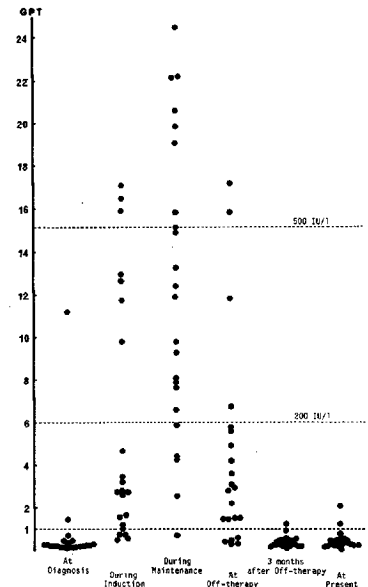


図. 各症例の治療時期別の GPT 最高値 縦軸は正常値上限の倍数.



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:急性リンパ球性白血病の全経過中には種々の程度の薬剤性肝障害が認められたが、これは薬剤投与中止後速やかに消失し、治療終了後1年~7年6ヵ月(中央値4年2ヵ月)の時点での肝機能はほぼ正常であると考えられた。しかし、胆汁酸分画、および食餌負荷後の胆汁酸値には異常値をとる例がみられた。今後成長し、肝に負荷がかかる状況に遭遇した場合に予備力の低下が表面に出る可能性は否定できないものと思われた。