

## 症例報告

急性リンパ性白血病治療後に発症し、Long-acting LHRH  
Analogue による治療を行った思春期早発症の1女児例

東京女子医科大学附属第二病院 小児科（部長：村田光範教授）

カトウ フミヨ マツオカ ヒサフミ タムラ コ  
加藤 文代・松岡 尚史・田村まり子  
ゴトウ ケイコ ワダ エミコ ムラタ ミツノリ  
後藤 佳子・和田恵美子・村田 光範

（受付 平成9年3月21日）

## 緒言

急性リンパ性白血病（以下 ALL）は治療の進歩に伴い、画期的に治療成績が向上した。しかしその反面、化学療法や放射線治療に伴う晩期障害が新たな問題<sup>1)</sup>となっている。特に成長過程にある小児では、ALL 治療後約10から15%の症例で成長障害を認めるとの報告<sup>2)</sup>もあり、ALL 治療後の成長障害は ALL 患児の QOL の低下につながる重大な問題である。成長障害の原因として、従来から頭蓋照射に伴う成長ホルモンの分泌能低下<sup>3)</sup>が考えられてきたが、最近になって、二次性徴の早期発来も ALL 治療後の成長障害の一因をなしていると報告<sup>4)</sup>された。この報告以来、ALL 治療後の思春期早発症が注目されている。

今回、われわれは ALL 治療後に思春期早発症を併発し、long-acting LHRH analogue を用いた治療を行い、良好な経過を得た症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：7歳6カ月，女児。

主訴：乳房腫大，陰毛の発現。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：昭和62（1987）年12月（2歳3カ月）に、出血傾向，発熱を主訴とし ALL を発症した。

表1に ALL 発症時の検査所見を示す。末梢血の白血球数は $1.13 \times 10^4 / \mu\text{l}$ （リンパ芽球57%），骨髓検査においてもリンパ芽球を99.6%認めた。vincristine, prednisolone, L-asparaginase による寛解導入療法を行い，昭和63（1988）年2月に完全

表1 ALL 発症時検査所見(1987年12月)

末梢血検査		骨髓検査→ドライタップ	
RBC	$344 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Blast	99.6 %
Hb	8.6 g/dl	ペルオキシダーゼ染色	
Ht	26.6 %		(-)
WBC	$1.13 \times 10^4 / \mu\text{l}$	パス染色	(+)
Ba	0 %	Gaynulo.	1.4 %
Eo	0 %	Lymph	0.2 %
Stab	0 %	髄液検査(1988年3月)	
Seg	1 %	細胞数	88/3
Lymph	41 %	蛋白	150 mg/dl
Mono	1 %	糖	85 mg/dl
Plt	$3.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$		
血沈値	101 mm/hr		
CRP	3.7 mg/dl		
TP	7.6 g/dl		
GOT	408 IU/l		
GPT	599 IU/l		
LDH	319 IU/l		
BUN	9.2 mg/dl		
Creat.	0.4 mg/dl		
UA	5.3 mg/dl		

Fumiyo KATO, Hisafumi MATSUOKA, Mariko TAMURA, Keiko GOTO, Emiko WADA and Mitsunori MURATA (Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital) : Successful treatment of precocious puberty following acute lymphoblastic leukemia with long-acting LHRH analogue

表2 内分泌検査所見(1993年3月)

暦年齢	7.5 yrs	
骨年齢(TWII 法)	9.5 yrs	
成長ホルモン(GH)	インスリン負荷試験(GH ピーク値)	15 ng/ml
	グルカゴン負荷試験(GH ピーク値)	39 ng/ml
	夜間平均血清 GH 値	6.4 ng/ml
	夜間尿中 GH 濃度	0.85 pg/mgCr
	IGF-I	2.07 U/ml
	プロラクチン(PRL)	血清 PRL 基礎値
ACTH	血清 ACTH 基礎値	16 pg/ml
	血清コルチゾール基礎値	3 $\mu$ g/dl
ゴナドトロピン	尿中17-KS	1.8 mg/dl
	尿中17-OHCS	2.8 mg/dl
	血清 DHEA-S	341 ng/ml
	血清エストラジオール	15.5 pg/ml
	尿中 FSH	10.35 IU/day
	尿中 LH	1.62 IU/day
骨盤超音波検査	尿中エストラジオール	0.4 $\mu$ g/day
		正常
頭部 CT, MRI	正常	

寛解を確認した。同年3月に中枢神経白血病を合併し、東京小児がん研究グループ(TCCSG) L81-11プロトコル<sup>5)</sup>に従った治療を行った。中枢神経白血病に対する治療として、24Gyの頭蓋照射とhydrocortisone, methotrexate, cytarabine (Ara-C)の髄注を合計13回施行した。また、cyclophosphamideの総投与量は4.8g/m<sup>2</sup>, Ara-Cの総投与量は4g/m<sup>2</sup>であった。平成3(1991)年10月治療を中止、以後完全寛解を維持していたが、平成5(1993)年4月二次性徴が出現したため、精査目的で入院となった。

**現症:**身長119.7cm(-0.4SD), Tanner分類による二次性徴は陰毛(P)-2, 乳房(B)-2, 腋毛は認められなかった。

**検査所見:**二次性徴発来時の内分泌検査所見を表2に示した。暦年齢7.5歳に対し骨年齢は9.5歳と促進し、血清estradiolは15.5ng/mlと増加していた。成長ホルモンの分泌能およびIGF-1は正常であった。また、骨盤超音波検査や頭部CT, MRIでは異常を認めなかった。LHRH負荷試験(図1)におけるLH, FSHの基礎値は0.5mIU/ml, 6.3mIU/ml, ピーク値は16mIU/ml, 18mIU/mlであり、LHの過剰反応を認めた。年間骨年齢増加率(図2)は3歳以上であり骨成熟促進現象

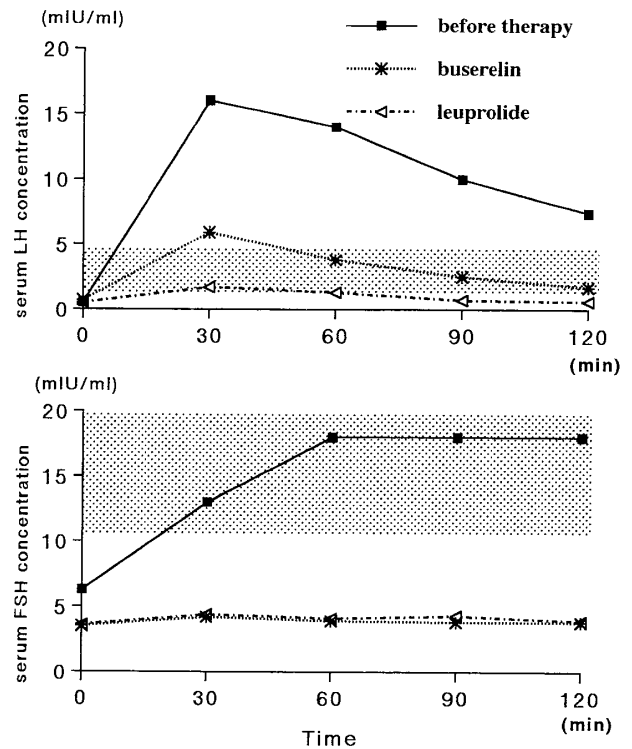
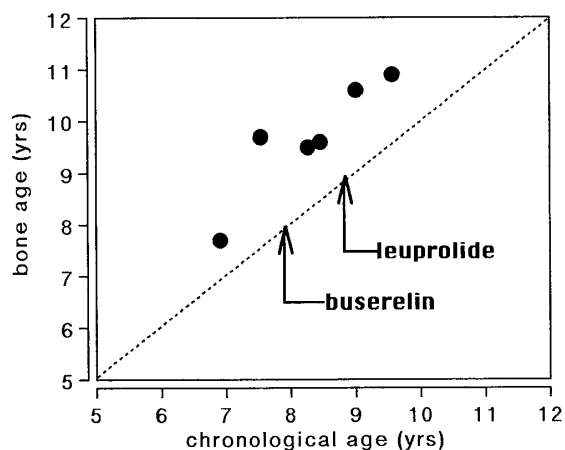


図1 LHRH 負荷試験

leuprolide投与後LH, FSHとも著しく抑制されている。網掛け部は伊藤ら<sup>6)</sup>による10歳未満女児の標準小児におけるLHRH負荷試験のピーク値の平均値±標準偏差の範囲を示す。

が認められた。スプライン関数を用いた成長曲線、成長速度曲線を図3に示した。年間成長率は2年

Relation between Chronological Age and Bone Age



Relation between Height Age and Bone Age

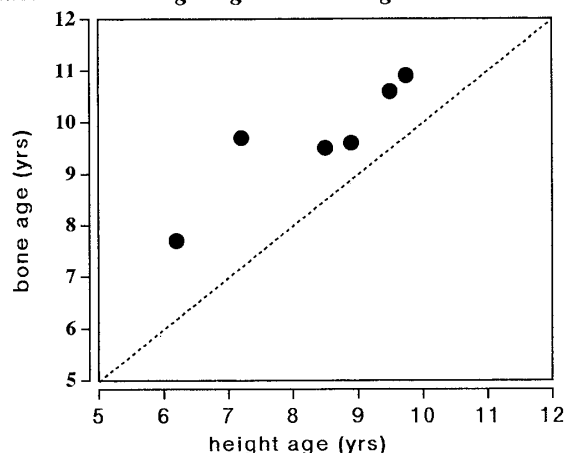


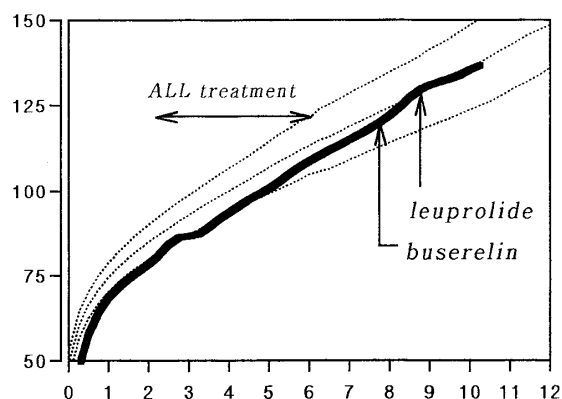
図2 骨年齢と歴年齢, 身長年齢との関係  
buserelin 投与開始後から骨成熟抑制効果が認められる。

間にわたり標準値の1.5SD 以上であった。

以上の所見から, 厚生省特定疾患・間脳下垂体機能障害調査研究班が1990年に改訂した中枢性性早熟症診断の手引きに則り, 思春期早発症と診断した。平成5(1993)年8月から buserelin の鼻腔内投与を開始し, 平成6(1994)年5月には long-acting LHRH analogue である leuprolide の投与に変更した。

**治療後の経過:** 図1に示したごとく, LHRH 負荷試験では, leuprolide の投与後, LH, FSH のいずれも著しく抑制された。また, 成長率においても, 年間成長率は5cm/年まで低下した(図2)。更に, 骨年齢においても, 年間骨年齢増加率は1歳以下となり, 骨成熟抑制効果が認められた(図3)。平成9(1997)年2月現在, 身長141.4cm (-0.4

HEIGHT (cm)



HEIGHT VELOCITY (cm/yr)

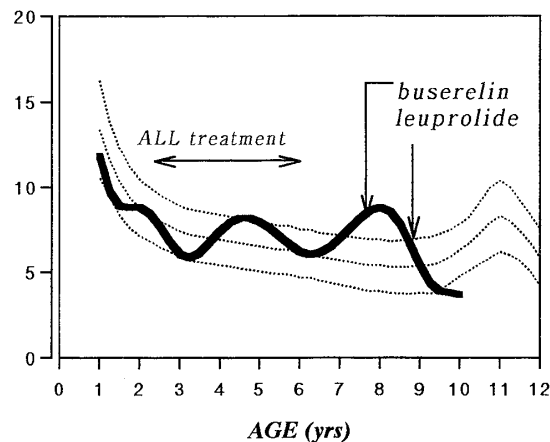


図3 スプライン関数を用いた成長曲線と成長速度曲線  
leuprolide 投与後に成長率は著しく抑制されている。

SD), Tanner 分類の二次性徴は P-2, B-4 である。

### 考 案

Leiper ら<sup>4)</sup>は, 8歳以下に ALL の治療を行った症例の内, 思春期が2SD 以上早期に発来する頻度は, 男児3%, 女児13%であったと報告した。しかし, 本邦における ALL の治療後の思春期早発症合併例はわれわれが検索した範囲内では本症例が最初の報告例である。ALL の長期生存者が増加するとともにわが国でも晩期障害の関心が高まってきており, 今後 ALL 治療後の思春期早発症と診断される症例は増加するものと思われる。

本報告例での思春期早発症を合併した原因として, 中枢神経白血病に伴う視床下部の機質的障害, 頭蓋照射や化学療法による影響などが推測される。頭蓋照射のゴナドトロピン分泌能に対する影

響は線量により異なった臨床像をとると言われている。視床下部、下垂体軸へ50Gy以上の照射が行われた小児ではゴナドトロピン分泌不全を発症<sup>7)</sup>する。しかし、25から47Gyの照射では男女ともに思春期が早期に発来すると報告<sup>8)</sup>されている。ALLの中樞神経予防療法として現在一般的に行われている、18から24Gyの頭蓋照射や骨髄移植の際に行われている12Gy以下の全身照射により、女児では思春期早発症を合併しやすいのに対して、男児では思春期の発来は正常範囲内である。また、幼若年齢で照射を受けたものほど思春期が早期に発来する傾向にあるとOgilvy-Stuartら<sup>8)</sup>は報告している。

思春期早発症の発症機序として、頭蓋照射により大脳皮質からの視床下部抑制経路が障害され、LHRHが早期に分泌することが考えられる。また、性別により発症頻度が異なるのは、女児では男児に比べ生理的に低レベルの脈動的LHRH分泌でも下垂体が刺激されゴナドトロピンを分泌するためであると推測される。

また、Quigleyら<sup>9)</sup>は、ALL治療後の思春期女児では、コントロール群に比べ血清inhibin levelが有意に低下していたことから、化学療法が卵巣へ影響を及ぼすことによりinhibin-mediated negative feedbackが傷害されることも、思春期早発症の一因であると推測している。現在、標準危険群の小児ALLでは頭蓋照射を行わない傾向にあるが、非頭蓋照射群でも思春期の早期発来について十分な注意をはらう必要があると考える。

本報告例では中樞神経白血病を合併していたが、髄液の細胞数はそれ程多くなく、頭部のCTやMRIも正常であったことから、中樞神経白血病が思春期早発症の誘因となった可能性は少ないものと考えられる。

頭蓋照射後の思春期早発症では、成長ホルモンの分泌不全<sup>10)</sup>を伴うことが多く、身長促進現象などの診断基準を満たさないために、診断が困難な症例も認められる。このような症例では、図3に示したごとく骨年齢/身長年齢比が、最終身長低下に関する重症度の指標として有用であると思われる。

中枢性思春期早発症の治療目的は二次性徴進行の抑制と最終身長の低減化を防止することである。Crowleyら<sup>11)</sup>が、LHRH analogueの投与によりLH、FSHの分泌は低下し、投与中止後すみやかに下垂体と性腺の機能が回復することを明らかにして以来、中枢性思春期早発症の治療薬としてLHRH analogueの有効性が確認されつつある。

ALL治療後の思春期早発症に対するLHRH analogueの有効性についての検討は、われわれが検索した限りではThomasら<sup>12)</sup>の報告がみられるにすぎない。本報告例では、leuprolide投与後、ゴナドトロピンの分泌は抑制され、二次性徴の進行が抑制されていることから、有効な治療であると考えられる。しかしLHRH analogue単独投与例と比較し、成長ホルモンとの併用療法例でより最終身長の改善が著しいとの報告<sup>12)</sup>もあり、ALL治療後の思春期早発症の治療法については今後更なる検討が必要であると思われる。

本稿の要旨は第37回日本小児血液学会(1995年9月、山梨)において発表した。

#### 文 献

- 1) 恒松由記子, 熊谷昌明, 平林万紀子: 小児急性白血病長期生存と晩期障害. 小児診療 53: 1854-1860, 1990
- 2) Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA: Late effects of childhood cancer and its treatment. *in* Principle and Practice of Pediatric Oncology (Pizzo PA, Poplack DG eds) pp1091-1093, Lippincott, Philadelphia (1993)
- 3) Blatt J, Bercu BB, Gillin C et al: Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 104: 182-186, 1984
- 4) Leiper AD, Stanhope R, Kitching P et al: Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 62: 1107-1112, 1987
- 5) 土田昌宏, 細谷 亮, 中澤眞平: ALLの化学療法と予後解析.「小児白血病ハンドブック」(長尾 大編), pp45-80, 中外医学社, 東京(1996)
- 6) 伊藤純子, 田中敏章, 堀川玲子ほか: 時間分解蛍光免疫測定法(TR-FIA)による小児血中LH, FSHの検討. 日小児会誌 97: 1789-1796, 1993
- 7) Rappaort R, Brauner R, Czernichow P et al:

- Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 54 : 1164-1168, 1982
- 8) **Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM et al** : Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 78 : 1282-1286, 1994
- 9) **Quigley C, Cowell C, Jimenez M et al** : Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 321 : 143-151, 1989
- 10) **Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P et al** : Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand* 372(Suppl) : 47-52, 1991
- 11) **Crowley WF Jr, Comite F, Vale W et al** : Therapeutic use of a pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist : A potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 52 : 370-372, 1981
- 12) **Thomas BC, Stanhope R, Leiper AD** : Gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone therapy in precocious and premature puberty following cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm Res* 39 : 25-29, 1993
-