

小児におけるTBI-BMT治療の晩発性障害 —TBI-BMTと成長障害について—

上紺屋 憲彦^{*1}, 坪井 慶太^{*1}, 和泉 正幸^{*1}, 入江 美和^{*1},
中尾 宣夫^{*1}, 辻野 吉昭^{*2}, 山本 益嗣^{*2}, 谷澤 隆邦^{*2}

THE LATE TOXICITIES IN PATIENTS UNDERGOING TBI-BMT DURING CHILDHOOD

Norihiko KAMIKONYA^{*1}, Keita TSUBOI^{*1}, Masayuki IZUMI^{*1}, Miwa IRIE^{*1},
Norio NAKAO^{*1}, Yosiaki TSUJINO^{*2}, Masuji YAMAMOTO^{*2}, Takakuni TANIZAWA^{*2}

(Received 4 June 1999, accepted 7 September 1999)

Abstract: Total body irradiation (TBI) has proven to be a major tool in the treatment of childhood leukaemia followed by bone marrow transplantation (BMT). However, growth impairment and growth hormone (GH) deficiency have been reported in children treated for leukaemia. We have studied growth, GH secretion and bone age in long term survivors of the children who treated with TBI+BMT or whole brain radiation therapy (WBRT)+TBI+BMT. TBI was delivered by 4 MV X-ray linear accelerator for a total dose of 1000-1200 cGy for 4 days. WBRT was delivered by 10 MV X-ray linear accelerator for a total dose of 1500-2400 cGy for 2-4 weeks. The body surface dose was measured with pairs of TLD and pairs of semiconductor detectors. In case of TBI, the average dose to each site was 1045 cGy for the head and 1089 for the knee. The maximum dose to the head in case of WBRT+TBI was 2390 cGy. Growth impairment was recognized in 5 of 10 patients treated with TBI and in 2 of 2 patients treated with WBRT+TBI. We observed most of growth impairment and GH deficiency during the first 3 years. Radiation dose may be an important factor for the problems in growth impairment but other factor: chronic graft-versus-host-disease and its treatment affects growth treated for leukaemia.

Key words: TBI, BMT, childhood, growth

はじめに

小児白血病の治療として全身照射 (TBI: Total body irradiation) を前処置とした骨髄移植 (BMT: Bone marrow transplantation) 治療は、最も強力で有効な治療と考えられている。しかしながら小児期のTBI-BMT治療における晩発性障害についての報告も多く、内分泌障害・骨成長障害に伴う成長障害が問題となっている¹⁾⁻¹²⁾。特にTBI前に全脳照射 (WBRT: Whole brain radiation therapy) を行っ

ている症例では、下垂体照射線量の増加によると考えられる成長ホルモン分泌障害の危険性が報告されていた¹³⁾⁻¹⁵⁾。一方でまたTBIは、分割照射や補償フィルターによる線量分布の均一化等、照射方法の工夫が行われ、その技術の進歩は著しい。今回はTBI-BMT治療後の成長障害についても再評価が必要と考えTBI・TBI+WBRT・WBRTの各症例での経験を比較し報告する。

^{*1} 兵庫医科大学放射線医学教室 (〒663-8131 兵庫県西宮市武庫川町1-1)
Department of Radiology, Hyogo College of Medicine (1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8131 JAPAN)

^{*2} 同小児科学教室
Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine

対 象

対象は、1989年1月から1995年6月まで、当院にて小児白血病second complete remission（以下2nd CRと略す）と診断され、TBIを前処置としてBMTを行い、長期経過観察が可能であった12例で、男性8例、女性4例、年齢は4歳から15歳であった。

比較対象は、小児白血病化学療法中に白血病中枢神経再発と診断され、WBRTを行い長期経過観察を行った9例。さらに小児白血病中枢神経再発でWBRTを行った後にTBI-BMTを行った2例についても比較した。経過観察期間はTBI終了日を第1日として算出し、最短36ヶ月以上の症例を対象とした（Table 1）。

方 法

1. 放射線治療

TBIの照射装置はリニアック4 MV X-ray（LMR4C Toshiba Tokyo）、左右対向2門照射を一日一門施行、1回線量は250-300 cGy、線量率10 cGy/minで、総線量1000-1200 cGyを4日間で照射した。照射にあたっては患者個別にアクリル樹脂製の三次元補償フィルターを作成し、均一な線量分布を確保した。照射線量は、患者股間のチェンバー（M3001指頭型チェンバーPTW Germany）と、患者体表面に10箇所のTLDと半導体検出器（DPD-510 Scanditronix Sweden）を設置して確認した（Fig. 1）。治療スケジュールは、TBI 4日間施行しTBI終了後1日より全身化学療法を4日間施行、

Table 1 Patient characteristics (1989.1-1995.6 in H.C.M.)

	TBI (n=12)	WBRT (n=9)	WBRT+TBI (n=2)
Age (y/o); Median (Range)	11 (4-15)	6 (3-14)	(4, 6)
Sex (Male/Female)	8/4	5/4	1/1
Diagnosis			
ALL	6	8	2
L1	2	1	
L2	4	7	2
AML	3	1	
MDS	3		
Follow-up (yrs); Median (Range)	4.5 (3-12)	4.8 (3-7)	(4, 12)

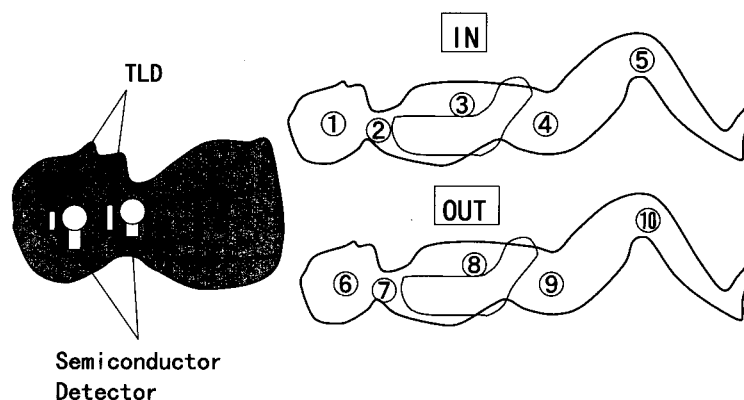


Fig. 1 The effectiveness of the compensating filters in producing a homogenous dose distribution was checked by the TLD and semiconductor detectors in all patients. The body surface dose was measured with pairs of TLD (in and out) and pairs of semiconductor detectors.

化学療法終了後1日にBMTを施行した。

WBRTの照射装置はリニアック10 MV X-ray (Mevatron KD2/50 Toshiba Tokyo), 左右対向2門照射を一日一門施行, 1回線量は120-180 cGy, 総線量1500-2400 cGyを2週から4週で照射した。

化学療法は, BMT前にBusulfan (BU: 4 mg/kg/day) をTBI終了後1日より2日間, 続いてCyclophosphamide (CY:30 mg/kg/day) を2日間投与, 一日の休止の後BMTを行った。またCyclosporine A (CAS: 3 mg/kg/day) をBMT前日から50日まで投与, その後6ヶ月まで減量投与した。

BMT後の化学療法は, 急性graft versus host disease (GVHD) 予防としてMethotrexate (MTX: 10 mg/sqm/day) をBMT後1日, 3日, 6日, 11日に投与, Prednisolone (0.5 mg/kg/day) をBMT後1日から7日まで連日投与した。

慢性GVHDに対しては, ステロイド剤投与を基本とし, 症状に応じた対処療法を追加した。

2. 障害の評価及び検討

成長障害の判定は, 当院外来において専門の小児科医が評価した。

成長障害の評価項目は, 標準成長曲線による年齢身長と比較評価で-1SD以上の異常を成長障害とした。骨成長の評価は手根骨X線写真で, 下垂体成長ホルモンの評価はトリプル負荷テストで行い, さらに甲状腺ホルモンの定量を行った。障害発症までの期間は照射終了日を第1日とし, 障害確認日までの期間を算出した。

成長障害の要因としては放射線治療, GVHD, 化学療法を検討した。

2-1. 放射線治療と成長障害

放射線治療による下垂体・骨への影響を検討するため, 各部位の線量評価を行った。TBI症例では半導体検出器による頭部・膝の射入線量及び射出線量の平均をその部位の線量の参考とした。WBRT症例では, 下垂体障害を考え, 同部位の吸収線量を治療計画装置にて再現して検証した。下垂体機能への影響は線量により発症時期が異なることが予想されたため, 放射線治療から障害発現までの期間についても検討した。また, 骨への影響は放射線治療時の年齢が

関与することが考えられたため, 放射線治療時の患者年齢と障害の関連についても検討した。

2-2. GVHD・化学療法と成長障害

BMT後のGVHDはそれ自体も, またその予防・治療としての化学療法も成長遅延の要因となる。今回はGVHDの発症に限定し急性期・慢性期で重症度分類し, 成長遅延との関係を検討した。BMT前の化学療法は, 当院においてはTBI-BMT症例全てに共通しているため, 今回は検討しなかった。

結 果

成長曲線から-1SD以上の身体発育遅延を認めたのはTBI症例12例中4例。WBRT症例では9例中2例であった。WBRT後にTBI-BMTを受けた2症例では, 2症例とも身体発育遅延を認めた。身体発育遅延を認めたものの手根骨X線写真・Triple load testで異常を認めなかったものがTBI症例で2例, WBRT症例で1例, WBRT併用TBI-BMT症例で1例認められた。逆に手根骨X線写真, Triple load testで異常を認めた症例は, 全て身体発育障害を伴っていた (Table 2)。

1. 放射線治療と成長障害

身体発育障害を示した症例において, 各照射法別に臓器線量を計測した結果をTable 3に示す。全身照射の照射線量の基準は患者体軸中心で250-300 cGy/fr, 総線量1000-1200 cGy。我々の三次元補償フィルターを用いた結果の平均では頭部 (下垂体) 線量1045 cGy, 膝部 (骨) 線量1089 cGyであった。WBRTは頭幅の中心軸を基準とし120-180 cGy/fr, 総線量1500-2400 cGy。照射基準軸を下垂体部と想定した線量の平均は1978 cGyであった。TBI前にWBRTを行った症例では, 頭部 (下垂体) 線量を両照射線量の和として算出し平均線量は2390 cGyであった。下垂体における線量はいずれの照射法でも2400 cGy以下であった。

次いで各照射法における障害確認症例で, 各照射から障害発症確認までの期間を検討した (Fig. 2)。WBRT+TBI症例では1年前後の早期に障害の発現を認めた。又, 障害発生はほとんどが照射から3年以内で観察されている。

Table 2 Regimen related late phase toxicity

	TBI (n=12)		WBRT (n=9)		WBRT+TBI (n=2)	
	-SD	-2SD	-SD	-2SD	-SD	-2SD
Growth chart	3	1	2		1	1
Triple load test	1		1			1
Carpal Bones	1		1			1
Metabolic disorder		1				

Table 3 The average dose distribution to each site (cGy)

	Pituitary (head)	Bone (knee)
TBI	910-1092	930-1188
WBRT	1470-2350	————
WBRT+TBI	2380, 2400	970, 1100

Table 4 Growth impairment versus GVHD

	Growth impairment (+)	Growth impairment (-)
I		○○
II	○	○○○○○○○
III	○	○○
chr. GVHD	○○	○

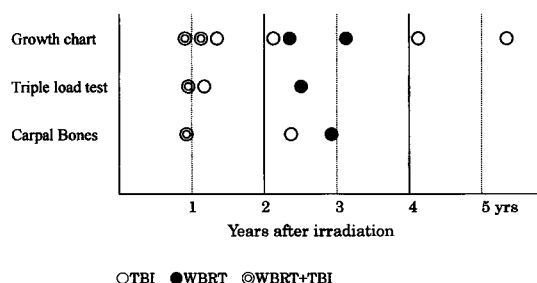


Fig. 2 A correlation between the time after TBI-MBT and complications.

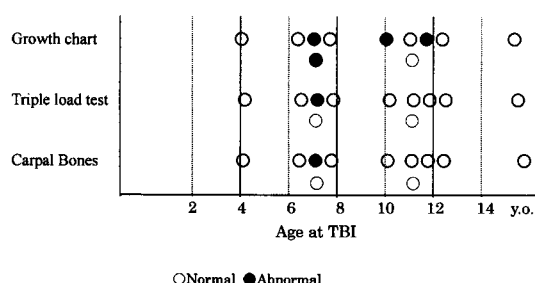


Fig. 3 Growth impairment versus age at TBI.

照射時の患者年齢と成長障害の関係についてTBI症例で検討したが、障害を認めた群にやや若年者が多かったが明らかな傾向は認められなかった (Fig. 3)。

2. GVHD・化学療法と成長障害

GVHDの発症と成長障害の検討では、TBI症例、WBRT+TBI症例で成長障害を認めた症例と認めなかった症例それぞれにGVHDの重症度との関係を検討した。急性期のGVHDと発育遅延との明らかな関連は認めなかったが、慢性GVHD発現症例では高率に成長障害を認めた (Table 4)。

症例提示

症例1

8歳時MDSの診断を受け化学療法を繰り返すも2nd CRとなり、11歳8ヶ月でTBI 1000 cGy (250 cGy×4)の後BMT。BMT後に肝限局のGVHD (grade II)を認めステロイド療法を継続的に行う。13歳 (TBI後2年)で成長板の閉鎖 (Fig. 4), 15歳 (TBI後4年)より身長成長障害を認めた (Fig. 5)。現在23歳で最終身長157 cmと判定。ホルモン負荷テスト正常。学習能力障害も指摘されていたが、現在問題はなくカナダ留学中である。

症例2

3歳時にALL発症。化学療法行うも髄液検査により白血病中枢神経再発と診断され、3歳11ヶ月でWBRT 10 MV X線1500 cGy (150 cGy×10) 施行。4歳0ヶ月にTBI 1000 cGy (250 cGy×4) の後BMT施行。BMT後に重篤なGVHD (grade III) を認める。4歳11ヶ月 (WBRT・TBI後11ヶ月) 手根骨年齢2.8歳と遅延を認める (Fig. 6)。-2SDの身体成長障害と評価され、同時期に行ったホルモン負荷テストで成長ホルモン分泌異常を認めた (Fig. 7)。

考 察

TBI-BMTによる成長障害は、下垂体機能障害による内分泌障害、成長板早期閉鎖による骨成長そのものの障害が大きな要因であり、その原因としては放射線・GVHD・化学療法が考えられる。



Fig. 4 Carpal bones X-ray study. 2 years after TBI (13 y.o.).

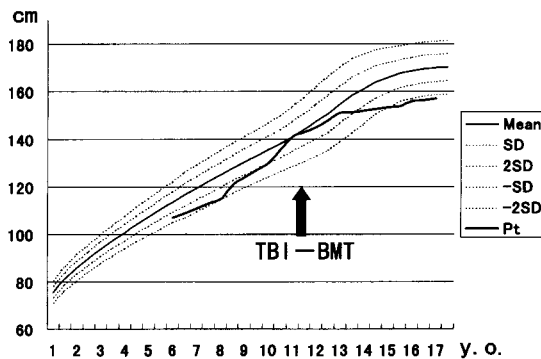


Fig. 5 Growth velocity and longitudinal growth curve for boy (TBI case).

1. 内分泌障害

1-1. 放射線による内分泌障害

放射線による下垂体障害誘発の線量および発症時期は、成長ホルモンの分泌障害閾値が約30 Gyと言われ、過去の報告では30 Gy以上の中枢神経系への照射により2年以内に成長ホルモンの分泌障害を来すと言われている^{16), 17)}。一方、24 Gy以下の照射では、照射後5-10年は成長ホルモンの欠損症を来さないと報告されている^{18), 19)}。Brauner^{17), 19)}らはTBI 10 Gy (1回照射) 症例ではGH分泌はほぼ正常に保たれたと報告している。

我々のTBI症例における下垂体線量は910-1092 cGy/4 frで照射総線量から下垂体に与える影響は許容できると考える。またWBRT-TBI併用症例では下垂体線量は当然増加したが、頭部における合計線量は24 Gy以下であった。以上

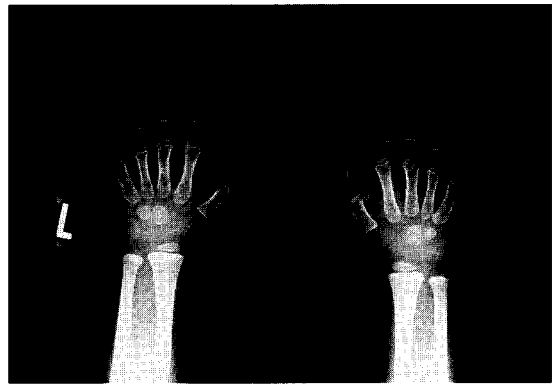


Fig. 6 Carpal bones X-ray study. 11 months after WBRT+TBI.

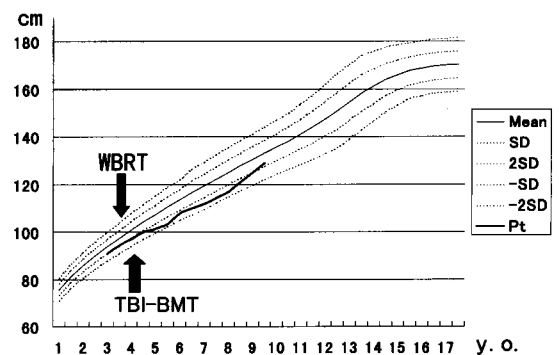


Fig. 7 Growth velocity and longitudinal growth curve for boy (WBRT+TBI case).

の結果から放射線による下垂体障害は少なくとも早期には起こり得ないと考えられた。しかしながら、今回検討したTBI症例では内分泌障害が1例認められ、内分泌に異常を認めない3症例の成長障害が確認された。また、障害の発症時期では、ほとんどの成長障害が照射後3年以内に認められ、WBRT-TBI併用症例では、1年前後の早期にホルモン・骨共に障害を認めた。この結果から我々は、下垂体機能障害の原因として放射線以外の要因が大きいと考える。

1-2. 化学療法による内分泌障害

化学療法は放射線治療と共に下垂体機能障害因子として様々な報告が為されてきた。Caruso²⁰⁾らは、化学療法により早期から成長ホルモンの分泌に影響を及ぼす可能性があるとし、同時に彼らの行った24 Gyの放射線治療では成長ホルモン分泌障害を来すことはなかったと報告している。Thun-Hohenstein²¹⁾らは、長期に化学療法を行った場合や、強力な化学療法を行った患者での成長障害を報告し、放射線治療線量に関しては総線量が18 Gyでも24 Gyでも成長には変わりが無かったと述べている。

我々の障害発症症例で早期に障害が発生したこと、またGVHD発症による長期化学療法症例に障害が発症したこと、さらに放射線の照射線量が全ての症例で24 Gy以下であったことから、我々のTBI症例およびTBI-WBRT併用症例における内分泌障害の原因は、化学療法やGVHDによるところが大きいと考える。

2. TBIと骨障害

成長期の骨に対する放射線の影響はCox²¹⁾によると10 Gyでも成長障害をみとめる可能性があり、TD5/5は10 Gy、TD50/5は30 Gy程度で6歳以下と思春期の小児の感受性が高いとしている。当院のTBI症例における膝部の線量は930-1188 cGy/4 frで成長板に対する放射線の直接関与はわずかと考える。今回の我々の経験では照射時の年齢と成長障害発現の関係は明らかではなかったが、成長板閉鎖年齢は15歳前後とされており、成長板そのものに対する障害は放射線治療・化学療法とも治療時期での改善は困難と考える。しかしながら、内

分泌障害による成長板早期閉鎖は、内分泌障害が成長板閉鎖後に出現するのであるなら、回避できる可能性があると思われる。この場合、化学療法による内分泌障害は早期に出現する可能性が高く改善が困難と思われるが、放射線治療による内分泌障害は18-24 Gyの照射であるなら照射期間・年齢を考慮することで障害を回避できる可能性があると考ええる。

近年、骨髄移植の急速な普及と共にその前処置も改善され長期生存例も増加している。血液悪性疾患に対する治療の第一目標は疾患の根治であり生存率の改善であることは当然である。しかしながら今後長期生存例が増加するにしがたい患者のQOLに対する要求も高くなる。TBI-BMT後の成長障害は化学療法がその大きな要因であると考えますが、放射線治療の立場からも照射時期・年齢を考慮した対応が必要と考える。

結 語

1. 三次元補償フィルターを用いたTBIでは、総線量が12 Gy以下では頭部吸収線量はその95%以下となり内分泌障害の要因としては大きくないと考える。同様に骨そのものに対する線量も許容できる値と考える。
2. TBI-BMT後の成長障害をその発症時期から考えると、成長障害の原因として化学療法・GVHDが大きな要因であると思われる。
3. TBI-BMT後の成長障害改善のためには化学療法に対する再考が必要と考える。また放射線治療では患者年齢を考慮した治療が必要と思われる。

文 献

- 1) Dahllof G: Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. *Acta Odontol Scand* **56**: 378-82, 1998.
- 2) Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, *et al*: Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* **21**: 287-90, 1998.
- 3) Hovi L, Tapanainen P, Saarinen-Pihkala UM, *et al*: Impaired androgen production in female adolescents and young adults after total body irradiation prior to BMT in childhood. *Bone Marrow Transplant* **20**: 561-5, 1997.
- 4) Patzer L, Hempel L, Ringelmann F, *et al*: Renal function after conditioning therapy For bone marrow

- transplantation in childhood. *Med Pediatr Oncol* **28**: 274-83, 1997.
- 5) Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, *et al*: Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* **130**: 210-6, 1997.
 - 6) Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, *et al*: Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* **129**: 544-50, 1996.
 - 7) Holm K, Nysom K, Rasmussen MH, *et al*: Growth, growth hormone and final Height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* **18**: 163-70, 1996.
 - 8) Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, *et al*: Final height of patients who underwent Bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child* **74**: 437-40, 1996.
 - 9) Albanese A, Leiper AD, Pritchard J, *et al*: Secondary amenorrhoea after total body irradiation in pre-puberty. *J R Soc Med* **89**: 113-4, 1996.
 - 10) Cohen A, van Lint MT, Uderzo C, *et al*: Growth in patients after allogeneic bone marrow transplant for hematological diseases in childhood. *Bone Marrow Transplant* **15**: 343-8, 1995.
 - 11) Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, *et al*: Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* **12**: 916-24, 1994.
 - 12) Osamu S, Chidori K, Tomoyuki H, *et al*: Growth and growth hormone secretion in children after bone marrow transplantation. *Acta Paediatr Jpn* **35**: 22-26, 1993.
 - 13) Nysom K, Molgaard C, Holm K, *et al*: Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* **11**: 40-3, 1998.
 - 14) Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, *et al*: Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. *Acta Endocrinol (Copenh)* **128**: 508-12, 1993.
 - 15) Leiper AD, Stanhope R, Lau T, *et al*: The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* **67**: 419-26, 1987.
 - 16) Sklar CA: Growth and pubertal development in survivors of childhood cancer. *Pediatrician* **18**: 53-60, 1991.
 - 17) Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, *et al*: Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* **1993 Apr** **68** (4): 458-63, 1993.
 - 18) Paphael R, Raja B: Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatric research* **25**: 561-7, 1989.
 - 19) Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, *et al*: Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* **130**: 785-92, 1997.
 - 20) M Caruso-Nicoletti, M Mancuso, G Spadaro, *et al*: Growth and growth hormone in Children during and after therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr* **152**: 730-733, 1993.
 - 21) L Thun-Hohenstein, H Frisch, E Schuster: Growth after radiotherapy and chemotherapy in children with leukemia or lymphoma. *Horm Res* **37**: 91-95, 1992.

要旨：小児白血病の治療として全身照射（TBI: Total body irradiation）を前処置とした骨髄移植（BMT: Bone marrow transplantation）治療は、最も強力で有効な治療と考えられている。しかしながら小児期のTBI-BMT治療における晩発性障害についての報告も多く、内分泌障害・骨成長障害に伴う成長障害が問題となっている。今回我々はTBI-BMT治療後の成長障害を内分泌障害と骨成長障害に分け、TBI・TBI+全脳照射（WBRT: Whole brain radiation therapy）・WBRTの各症例の長期観察例で比較検討した。TBIは4 MV X-線で総線量1000-1200 cGy。WBRTは10 MV X-線で総線量1500-2400 cGy。全身照射における各部位の平均吸収線量は頭部（下垂体）線量1045 cGy、膝部（骨）線量1089 cGy。WBRTでの下垂体部の平均は1978 cGyであった。TBI前にWBRTを行った症例では、頭部（下垂体）平均線量は2390 cGyであった。下垂体における線量はいずれの照射法でも2400 cGy以下であった。成長障害はTBI症例10例中5例に、TBI+WBRT症例2例中2例に認められた。成長障害の発現時期は骨障害・成長ホルモン分泌障害ともにほとんどがBMT後3年以内に認められた。我々の障害発症症例で早期に障害が発生したこと、またGVHD発症による長期化学療法症例に障害が発症したこと、さらに放射線の照射線量が全ての症例で24 Gy以下であったことから、我々のTBI症例およびTBI-WBRT併用症例における内分泌障害の原因は、化学療法やGVHDによるところが大きいと考える。また放射線治療では患者年齢を考慮した治療が必要と思われる。