

# 急性リンパ性白血病治療終了後から7年後に発症した anaplastic astrocytomaの1例

梅本多嘉子<sup>1)</sup> 近藤梨恵子<sup>1)</sup> 七條 光市<sup>1)</sup> 杉本 真弓<sup>1)</sup> 生越 剛司<sup>1)</sup>  
 渡邊 力<sup>1)</sup> 中津 忠則<sup>1)</sup> 吉田 哲也<sup>1)</sup> 岡 博文<sup>2)</sup> 三宅 一<sup>2)</sup>  
 城野 良三<sup>3)</sup> 山下 理子<sup>4)</sup> 藤井 義幸<sup>4)</sup>

- 1) 徳島赤十字病院 小児科  
 2) 徳島赤十字病院 脳神経外科  
 3) 徳島赤十字病院 放射線科  
 4) 徳島赤十字病院 病理部

## 要 旨

強力な化学療法や集学的治療により小児癌患者の長期生存が増加している一方、さまざまな晩期障害が注目されている。今回我々は、急性リンパ性白血病（以下 ALL）治療終了後から7年後に発症したanaplastic astrocytomaの1例を経験したため報告する。

症例は13歳、男児。5歳時に ALL を発症し、小児癌白血病グループ（以下 CCLSG）の1994高リスク群プロトコールに従い、多剤化学療法、頭蓋内放射線照射（18Gy）、髄注、自家末梢血幹細胞移植で加療された。13歳時に脱力発作を伴う痙攣発作にて発症し、近医より紹介を受けた。頭部 MRI にて右前頭葉に占拠性病変を認め、腫瘍部生検にて anaplastic astrocytoma（WHO grade 3）と診断した。放射線照射（計40Gy）と temozolomide による化学療法を施行し、症状の消退と腫瘍の縮小を認め良好に経過した。

今後も適切な放射線照射量のさらなる検討と、照射後長期に渡る経過観察が重要である。

キーワード：anaplastic astrocytoma, ALL, 二次がん, 放射線照射, temozolomide

## はじめに

強力な化学療法や集学的治療により、小児がん患者の長期生存率は増加している。ALL においても、抗癌剤の髄腔内投与や頭蓋内放射線照射の導入により、中枢神経再発の激減を認め、治癒率の向上に寄与している。一方さまざまな晩期障害が注目されており、中でも二次がんは治療抵抗性の症例が多く、生命予後の点から問題になっている。

今回、ALLの治療終了から7年後に発症した anaplastic astrocytoma の1例を経験したため、報告する。

## 症 例

症 例：13歳、男児

家族歴：特記すべき事無し

既往歴：5歳時に ALL (pre B type) を発症し、CCLSG 高リスク群のプロトコールに従い、多剤化学療法・頭蓋内放射線照射（18Gy）・髄腔内注射・自家末梢血幹細胞移植で加療を行い寛解中であった。

12歳時に交通事故にて軽傷を負った。

現病歴：入院当日朝方、睡眠中に5分程度の全身強直間代性痙攣発作を認め、その後一過性に左上肢の脱力を伴った。救急車を要請し近医へ搬送され、頭部 CT 精査にて右大脳半球に広範囲に及ぶ低吸収域を認めたため当院へ紹介された。

入院時現症：身長153cm、体重37.0kg、体表面積1.25 m<sup>2</sup>。意識は清明だが、左上肢の筋力低下とミオクロニー様の部分発作を認めた。バイタルサイン、胸腹部に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見（表1）：血液検査にて炎症反応の上昇等の異常所見を認めなかった。

入院時頭部 MRI 所見（図1）：右前頭葉に ring 状に

造影される27mm×19mm 大の腫瘤を認め、またその背側に1 cm 大の同様の腫瘤を認めた。腫瘤・腫瘤周囲は T1 強調画像で低信号域、T2 強調画像で高信号域を呈した。

**臨床経過 1 (図 2) :** 発熱や明確な原因となるエピソードは認めなかったが、画像所見より脳膿瘍がもっとも疑わしいと考え、当初はセフトリアキソンと硫酸アミカシンによる抗菌剤の投与を行った。また入院時、MRI 撮影直前に2回目の痙攣をおこしたため、フェノバルビタールの内服を併用した。治療開始1週間後、MRI の再検査にて腫瘍の縮小傾向を認めず、またガリウムシンチグラフィ検査を施行したところ、右前頭葉の占拠性病変の部位において取り込みはごくわずかであった。抗菌剤に反応しない炎症性疾患であればシンチグラフィの結果との間に矛盾があると考え、腫瘍性病変の可能性を考慮し、生検を予定した。その後、薬剤性過敏症候群 (DIHS) によると思われる発疹・高熱を呈した事で、生検は一旦延期とした。内服薬を

バルプロ酸に変更し、同時に抗菌剤もピペラシリンに変更したところ、薬剤変更により速やかに解熱・発疹の消退を認め、第16病日に生検・骨髄検査施行可能となった。

**骨髄検査所見 :** 明らかな異常所見を認めなかった。

**病理所見 (図 3) :** ギムザ染色にて核の切れ込みや核のくぼみ等の核異型を認めた。またパパニコル染色で

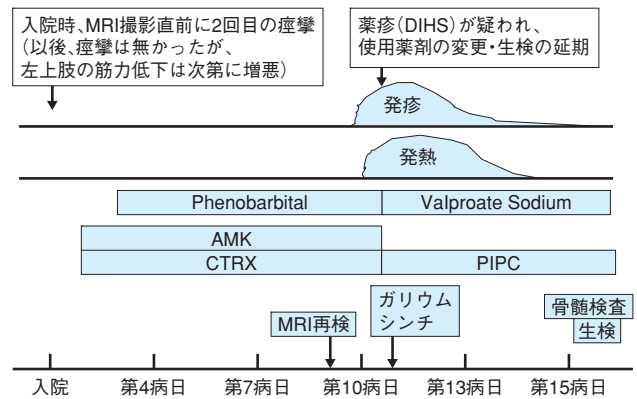
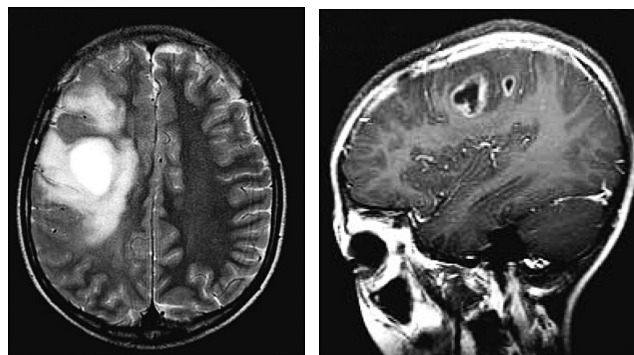


図 2 臨床経過 1 (生検施行までの経過)

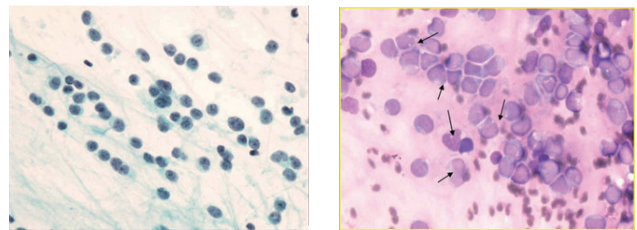
表 1 入院時検査所見

Perirheral blood		Blood chemistry	
WBC	6710 / $\mu$ l	T-Bil	1.4 mg/dl
Neut	50.1 %	CRP	0.01 mg/dl
Lymph	35.9 %	AST	27 U/L
Mono	6.7 %	IgG	1447 mg/dl
Eosino	6.9 %	ALT	11 U/L
Baso	0.4 %	IgA	227 mg/dl
RBC	$483 \times 10^4$ / $\mu$ l	IgM	107 mg/dl
Hb	14 g/dl	C3	93 mg/dl
Ht	40.7 %	C4	26 mg/dl
Plt	$34.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	CH50	31 U/ml
		LDH	274 U/L
		T-pro	7.5 g/dl
		BUN	12 mg/dl
		Cre	0.59 mEq/l
		Na	142 mEq/l
		K	3.8 mEq/l
		Cl	107 mEq/l



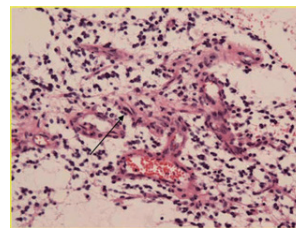
T2 強調画像 Gd-DTPA にて造影

図 1 入院時頭部 MRI

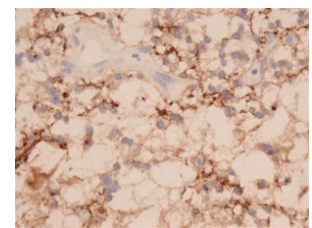


Papanicolaou 染色

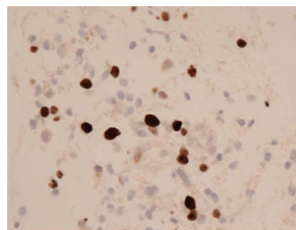
Gimsa 染色



HE×100



GFAP×100  
陽性



MIB-1×100  
Glial cell の10%程度に陽性

図 3 病理所見

はグリアルファイバーを認め、ヘマトキシリンエオジン染色にて血管増生を認めた。GFAP染色で陽性であり、MIB-1では10%程度のグリアル細胞で陽性であった。

総合的に考慮し、anaplastic astrocytoma (WHO分類 grade 3) と診断した。

入院後経過 2 (図4) : Temozolomide 内服による化学療法、腫瘍部への放射線照射 (計40Gy) を施行した。神経学的症状は消失し、画像上も著明な腫瘍の縮小を認め、第73病日に退院可能となった。

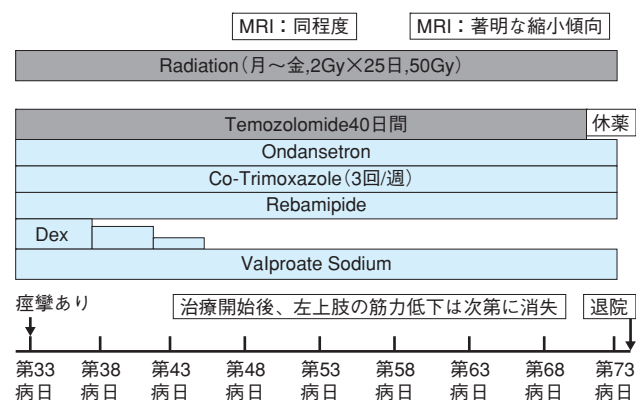
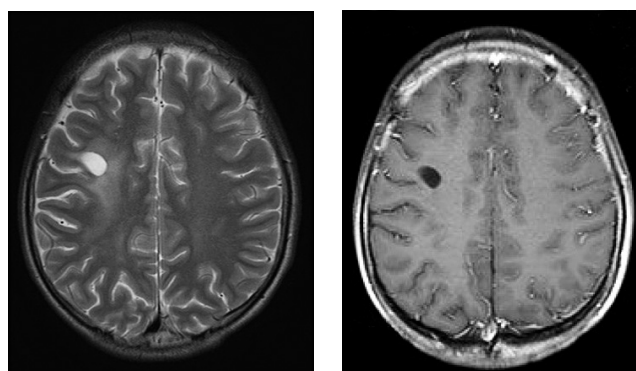


図4 臨床経過 2 (生検後経過)

退院後 MRI 所見 (図5) : Temozolomide 維持療法 8 回目終了 3 カ月後の頭部 MRI にて、腫瘍は明らかに縮小しており、辺縁の造影効果も認めなかった。また新たな病変の出現や症状の再燃を認めなかった。



T2 強調画像

Gd-DTPA にて造影

図5 退院後頭部 MRI (Temozolomide 維持療法 8 回目終了後 3 カ月後)

## 考 察

多剤化学療法の確立、予防的治療の導入等により、小児 ALL の治療成績は向上を認め、event free survival は70%に達している<sup>1)</sup>。ALL 再発の30%が中枢神経再発とされている事もあり<sup>1)</sup>、中枢神経再発予防の強化が治療成績を上げるために重要と考えられるが、一方長期生存が期待できるに従い、二次がんの問題が目立つようになった。現在も晩期障害の強い薬剤の排除や頭蓋予防照射や骨髄移植の削除等について検討を重ねられているが、現状では、高リスク群 ALL に対しては中枢神経再発予防に18Gy の頭蓋内放射線照射が一般に施行されている。今回の症例においても5歳時に ALL 罹患時、高リスク群であり、中枢神経再発を予防する目的で頭蓋内放射線照射 (18Gy) を施行されていた。

ALL 寛解後に神経学的所見を呈した場合、二次がんの他に中枢神経再発、白質脳症等の可能性を念頭に置く必要がある。本症例において、入院時画像所見からは脳腫瘍も鑑別に挙がり、抗菌剤の投与等施行したが、最終的に生検にて脳腫瘍 (anaplastic astrocytoma) と診断した。既往歴、ALL 治療時の頭蓋照射野内から発生している事、今回確定した組織型は ALL と明らかに異なる事から放射線照射後の二次がんと考えられた<sup>3)-5)</sup>。

Walter らの報告では、小児 ALL より二次がんは、診断から20年後の発症率が1.39%であり、脳腫瘍が最も多いとしている<sup>2), 6)</sup>。また脳腫瘍は全て照射野内から発生したと報告されている<sup>2), 7)</sup>。文献的に頭蓋内照射を受けた場合の脳腫瘍の発生率は、一般の脳腫瘍の20倍あるいは226倍との報告もなされている<sup>8)</sup>。脳腫瘍の種類としては、Glioma あるいは髄膜腫が多い<sup>8)</sup>。

Glioma では、放射線照射後比較的短期で発症する程悪性度が高いとされている。しかし今回の症例でもそうであるように、放射線照射を受けた長期生存者が治療後数年~10年以上経過してから脳腫瘍が発症する事があり、寛解後も長期の定期的な検診が重要である。寛解後通院が長期に渡る場合、治療時に晩期障害の説明を受けている場合でも、途中で受診しなくなる可能性もある。不安をおおる事は避けなくてはならないが、長期通院の重要性を繰り返し患者に説明し理解

してもらおう努力が重要である。

二次がんは一般に治療抵抗性の疾患が多いとされているが、本症例では放射線照射と Temozolomide の化学療法により、腫瘍の消失と神経学的所見の改善を認めており、現段階では経過良好である。

ALL 治療における、中枢神経再発予防目的の頭蓋内照射では、今後も適切な放射線照射量における検討が必要と思われる。Ching-Hon Pui らが2009年に発表した論文<sup>9)</sup>では、498名の小児 ALL 症例について調査を行い、化学療法や髄腔内注射を強化する事により、高リスク群においても予防的全脳照射を施行せずに加療を行い、中枢神経再発や Event-free-survival を調査し、従来と遜色無い結果を得ているとされている。

現在、ALL における放射線照射は24Gy から18Gy への線量を減しての照射が標準となっている。しかし、ALL の治療の向上により長期生存が期待できる今、死亡例も報告されている二次がんを、可能な限り回避するためのさらなる検討が今後も期待される。

## 結 語

今回、ALL 治療7年後に発症した anaplastic astrocytoma の1例を経験した。適切な病理診断により、放射線照射・Temozolomide の化学療法を施行し、治療に奏功し良好な経過を得た。本症例においては、今後も晩期障害の可能性があり、引き続き定期的な検診による長期の経過観察が重要である。

## 文 献

1) 土田昌宏, 生田孝一郎, 片野直之, 他: 急性リン

パ性白血病 c.CCLSG プロトコール. 月本一郎編「小児血液・腫瘍疾患治療プロトコール集」, p47-62, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003

- 2) 杉田憲一: 二次がん. 小児内科 37:1245-1249, 2005
- 3) 福本 学, 松本康男, 上羽哲也, 他: 放射線照射後の二次癌. 放射線生物研 38:421-435, 2003
- 4) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫, 他: 放射線照射後の発がんに関する全国調査成績. 日本医放会誌 41:24-32, 1981
- 5) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫, 他: 悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん-第二次全国アンケート調査から-. 日本医放会誌 46:811-818, 1986
- 6) Walter AW, Hancock ML, Pui CH et al: Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol 16:3761-3767, 1998
- 7) Kimball-Daiton VM, Gelber RD, Li F et al: Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 16:2848-2853, 1998
- 8) 前田美穂: 小児がんの晩期障害. 別所文雄 横森欣司編「子どものがん」, p141-149, 永井書店, 大阪, 2006
- 9) Ching-Hon P, Dario C, Deqing P et al: Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. N Engl J Med 360:2730-2741, 2009

---

## Anaplastic Astrocytoma Appearing 7 Years After Cranial Radiotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia

Takako UMEMOTO<sup>1)</sup>, Rieko KONDO<sup>1)</sup>, Koichi SHICHIJO<sup>1)</sup>, Mayumi SUGIMOTO<sup>1)</sup>, Takeshi OGOSE<sup>1)</sup>,  
Tsutomu WATANABE<sup>1)</sup>, Tadanori NAKATSU<sup>1)</sup>, Tetsuya YOSHIDA<sup>1)</sup>, Hirofumi OKA<sup>2)</sup>,  
Hajimu MIYAKE<sup>2)</sup>, Ryozo SHIRONO<sup>3)</sup>, Michiko YAMASHITA<sup>4)</sup>, Yoshiyuki FUJII<sup>4)</sup>

- 1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

A combination of intensive chemotherapy and other forms of therapy have improved the prognosis of child cancer patients; on the other hand, the late effect of cancer is now recognized as one of the most serious effect. We report a case of anaplastic astrocytoma appearing 7 years after cranial radiotherapy for acute lymphocytic leukemia (ALL).

The patient was a 13-year-old boy with ALL who had received brain radiotherapy (18 Gy) along with combination chemotherapy, intrathecal therapy, and stem cell graft according to the Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) 1994 protocol for high-risk groups at the age of 5 years. At the age of 13 years, the patient was admitted to our hospital with sudden seizures with adynamia. Magnetic resonance image (MRI) showed masses in the right frontal lobe. On the basis of histological examination, the mass was diagnosed as anaplastic astrocytoma (WHO grade 3). The patient received radiotherapy (40 Gy) and temozolomide treatment. Subsequently, the patient's symptoms improved and tumor reduction was achieved.

Long-term follow-up after radiotherapy and reevaluation of the exposure dose are necessary for such patients.

Key words: anaplastic astrocytoma, acute lymphocytic leukemia (ALL), second malignancy, radiotherapy, temozolomide

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:45-49, 2010

---