

## 小児急性リンパ性白血病患児における認知機能の前方視的多施設協同研究

佐藤聡美<sup>1\*</sup>, 瀧本哲也<sup>2</sup>, 小阪嘉之<sup>3</sup>, 佐藤 篤<sup>4</sup>, 湯坐有希<sup>5</sup>, 康 勝好<sup>6</sup>, 角南勝介<sup>7</sup>, 種山雄一<sup>8</sup>, 堀 壽成<sup>9</sup>, 太田節雄<sup>10</sup>, 松本公一<sup>11</sup>, 多賀 崇<sup>12</sup>, 渡辺 新<sup>13</sup>, 滝田順子<sup>14,15</sup>, 野村恵子<sup>16</sup>, 金兼弘和<sup>16,17</sup>, 陳 基明<sup>18</sup>, 早川 晶<sup>19,20</sup>, 福島 敬<sup>21,22</sup>, 加藤実穂<sup>23</sup>, 大六一志<sup>24</sup>

<sup>1</sup> 聖路加国際大学公衆衛生大学院

<sup>2</sup> 国立成育医療研究センター小児がんセンター小児がんデータ管理科

<sup>3</sup> 兵庫県立こども病院血液・腫瘍内科

<sup>4</sup> 宮城県立こども病院血液腫瘍科

<sup>5</sup> 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

<sup>6</sup> 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

<sup>7</sup> 成田赤十字病院小児科

<sup>8</sup> 千葉県こども病院血液腫瘍科

<sup>9</sup> 愛知医科大学病院小児科

<sup>10</sup> 帝京大学ちば総合医療センター小児科

<sup>11</sup> 国立成育医療研究センター小児がんセンター

<sup>12</sup> 滋賀医科大学医学部附属病院小児科

<sup>13</sup> 中通総合病院小児科

<sup>14</sup> 東京大学医学部付属病院小児科

<sup>15</sup> 京都大学医学部付属病院小児科

<sup>16</sup> 富山大学附属病院小児科

<sup>17</sup> 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

<sup>18</sup> 日本大学医学部附属板橋病院小児科・新生児科

<sup>19</sup> 神戸大学医学部附属病院小児科

<sup>20</sup> 淀川キリスト教病院緩和医療内科

<sup>21</sup> 筑波大学附属病院小児科

<sup>22</sup> 埼玉医科大学国際医療センター小児腫瘍科

<sup>23</sup> 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児血液腫瘍内科

<sup>24</sup> NPO 法人LD/Dyslexia センター

## Neurocognitive performance of Japanese children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective longitudinal study

Satomi Sato<sup>1\*</sup>, Tetsuya Takimoto<sup>2</sup>, Yoshiyuki Kosaka<sup>3</sup>, Atsushi Sato<sup>4</sup>, Yuki Yuza<sup>5</sup>, Katsuyoshi Koh<sup>6</sup>, Shosuke Sunami<sup>7</sup>, Yuichi Taneyama<sup>8</sup>, Toshinari Hori<sup>9</sup>, Setsuo Ota<sup>10</sup>, Kimikazu Matsumoto<sup>11</sup>, Takashi Taga<sup>12</sup>, Arata Watanabe<sup>13</sup>, Junko Takita<sup>14,15</sup>, Keiko Nomura<sup>16</sup>, Hirokazu Kanegane<sup>16,17</sup>, Motoaki Chin<sup>18</sup>, Akira Hayakawa<sup>19,20</sup>, Takashi Fukushima<sup>21,22</sup>, Miho Kato<sup>23</sup>, Hitoshi Dairoku<sup>24</sup>

<sup>1</sup> Graduate School of Public Health, St. Luke's International University

<sup>2</sup> Department of Children's Cancer Data Management, National Center for Child Health and Development

<sup>3</sup> Department of Hematology and Oncology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

<sup>4</sup> Department of Hematology and Oncology, Miyagi Children's Hospital

<sup>5</sup> Department of Hematology/Oncology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

<sup>6</sup> Department of Hematology/Oncology, Saitama Children's Medical Center

<sup>7</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, Japanese Red Cross Narita Hospital

<sup>8</sup> Department of Hematology/Oncology, Chiba Children's Hospital

<sup>9</sup> Department of Pediatrics, Aichi Medical University Hospital

<sup>10</sup> Department of Pediatrics, Teikyo University Chiba Medical Center

<sup>11</sup> Department of Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

<sup>12</sup> Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science Hospital

<sup>13</sup> Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital

<sup>14</sup> Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital

doi: 10.11412/jspho.58.424

2021年1月4日受付, 2021年10月28日受理

\* 責任著者連絡先: 〒104-0045 東京都中央区築地3-6-2

大村進・美枝子記念 聖路加臨床学術センター5階

聖路加国際大学公衆衛生大学院 佐藤聡美

E-mail: satomisa@slcn.ac.jp

<sup>15</sup>Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital<sup>16</sup>Department of Pediatrics, Toyama University Hospital<sup>17</sup>Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical And Dental University Hospital<sup>18</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University Itabashi Hospital<sup>19</sup>Department of Pediatrics, Kobe University Hospital<sup>20</sup>Department of Palliative Medicine, Yodogawa Christian Hospital<sup>21</sup>Department of Pediatrics, University of Tsukuba Hospital<sup>22</sup>Department of Pediatric Oncology, Saitama Medical University International Medical Center<sup>23</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Nanbu Medical Center /Nanbu Child Medical Center<sup>24</sup>NPO LD/Dyslexia Center

## Abstract

High-dose intravenous methotrexate (HD-MTX) and intrathecal MTX can cause long-term neurotoxicity that adversely affects intellectual function. We report the final results of a three-year longitudinal study of cognitive function of patients from 23 institutions. Data were collected from children diagnosed as having standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) between 2011 and 2016. A total of 57 patients aged three to nine years at the time of diagnosis were consecutively enrolled and the results of 43 were statistically analyzed. We used the Wechsler Intelligence Scale for Children-4<sup>th</sup> Edition (WISC-IV) to obtain the scores for full-scale IQ (FSIQ), verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), and processing speed index (PSI). The cognitive function of participants was tested using WISC-IV before and three times after the completion of HD-MTX therapy over three years. The four indices (VCI, PRI, WMI, and PSI) were statistically compared across four time points using ANOVA. Mean FSIQ scores were 99.09 ( $SD=14.72$ ), 99.26 ( $SD=15.01$ ), 102.30 ( $SD=11.08$ ), and 101.12 ( $SD=11.69$ ) at the four time points, respectively. Scores of Verbal Comprehension at TIME 1 were the lowest, whereas those of Working Memory were the lowest after TIME 2. These results should be verified with respect to daily life problems encountered by the patients.

**Key words:** childhood acute lymphoblastic leukemia, neurocognitive performance, WISC-IV, working memory

## 要 旨

大量メトトレキサート療法やMTX髄注は知的機能に長期的に影響を及ぼしうる。我々は23施設と共同で2011年から2016年(登録期間2011年から2013年)にわたって小児急性リンパ性白血病の標準リスク群の患児への認知機能を検討する観察研究を行った。初回検査時年齢3歳から9歳の57名の登録があったが、4回の検査を完了した解析対象は43名となった。ウェクスラー式知能検査を用いて、全般的知的能力(FSIQ)、言語理解(VCI)、知覚推理(PRI)、ワーキングメモリー(WMI)、処理速度(PSI)の得点を測定した。検査スケジュールは、寛解導入療法終了直後をベースラインとし、そこを起点に1年後、2年後、3年後の計4回であった。統計解析は、4つの指標得点(VCI, PRI, WMI, PSI)と4つの観測時点間(T1, T2, T3, T4)でANOVAを行った。全般的知的能力(FSIQ)の平均は、99.09 ( $SD=14.72$ ), 99.26 ( $SD=15.01$ ), 102.30 ( $SD=11.08$ ), 101.12 ( $SD=11.69$ )と正常の平均域で推移していた。T1では「言語理解」の指標得点が低く、T2以降は「ワーキングメモリー」の指標得点が低かった。今後は、これらの得点の推移と日常生活の困難を照合していく必要がある。

**キーワード:** 小児白血病, 認知機能, WISC-IV, ワーキングメモリー

## はじめに

小児がんの生存率が向上する一方で、原疾患や治療の影響による様々な晩期合併症が明らかになっている。これには成長障害、早期卵巣機能不全、関節の脆さ、心筋障害、冠動脈疾患、二次がん、脳血管障害、腎不全、歯科的異常、視聴覚障害、認知機能障害など多種多様の機能障害が含まれる<sup>1,2)</sup>。小児がん経験者のおおよそ40%は診断から30年経過しても、これらの深刻な晩期合併症に悩まされているとの報告もみられる<sup>1)</sup>。しかもこれらの晩期合併症の種類や程度は、腫瘍やその治療内容によって異なっている<sup>3)</sup>。

これらの晩期合併症のうち認知機能の水準は、退院後の復学に直接的な影響を及ぼす<sup>4,5)</sup>。発症前のほとんどの患

児は、通常の教育課程を受けているため、退院後も同じ教育課程に戻っていく。しかし、患児の一部は認知機能の脆弱性のために、授業についていけなかったり、同級生とうまくコミュニケーションが取れず、復学において苦勞する可能性がある。継時的な変化を検討した報告では、晩期合併症としての知的能力の脆弱性は治療後2年から7年後に現れるとされている<sup>6)</sup>。このような認知機能の障害は先述した復学に限らず、治療後の教育、就労、経済的自立の各局面で顕在化し、人生の質に広く影響を及ぼしうることも指摘されている<sup>7)</sup>。

頻度の高い小児がんのひとつである急性リンパ性白血病(ALL)では、かつての頭部放射線照射による後遺症を避けるため、現在では化学療法と髄注療法が治療の主体となっている。この結果、放射線治療を受けた患児よりも、

化学療法のための治療を受けた患児のほうが、認知機能の障害は抑制されたと報告されている<sup>8,9)</sup>。ただしそれでもなお、一般母集団に比して、注意力、記憶力、処理速度、実行機能などが障害されており、このような認知機能の障害は、診断と治療の後の長い成長発達の時期に進行していくとされている<sup>10)</sup>。しかし、興味深いことにほとんどの研究において言語理解や長期記憶における変化は報告されていない<sup>10)</sup>。

認知機能の障害のリスクを高めるいくつかの要因としては、女兒<sup>9,11)</sup>、治療時年齢 (5歳以下)<sup>9,12)</sup>、治療法 (メトトレキサート (MTX) の総投与量、治療強度、投薬方法)<sup>8,11,12)</sup>、遺伝要因 (葉酸経路遺伝子における一塩基多型)<sup>13)</sup>などが挙げられる。

晩期合併症としての認知機能障害は、横断的調査では患児の元来の能力なのか、治療の影響による変化なのかの鑑別が困難である<sup>14)</sup>ため、時系列に沿って各能力の推移を追わなければその有無や程度の判断は容易ではないと考えられる。このような観点から、本研究では対象児を同一検査により一定の時間間隔を空けた定点観測によって前向きに認知機能を追跡調査し、晩期合併症としての認知機能障害の評価を行った。

## I. 方法

### 1. 対象者

2011年から2016年までに小児急性リンパ性白血病 (標準リスク群)と診断された患児57名を対象とした。研究参加施設の受診者であり、かつ初回の検査時において3歳10か月から9歳11か月までの患児を対象とした。治療に用いられた治療プロトコールは、それぞれCCLSG (Children's

Cancer and Leukemia Study Group, 小児がん・白血病研究グループ), JACLS (Japan Association of childhood Leukemia Study, 小児白血病研究会), JPLSG (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, 日本小児白血病リンパ腫研究グループ), TCCSG (Tokyo Children's Cancer Study Group, 東京小児がん研究グループ), JCCG (Japan Children's Cancer Group, 日本小児がん研究グループ)であった。すべての患児が大量MTX療法を受けており、頭蓋放射線照射例はなかった。ただしダウン症候群等により認知機能への影響がもともとあったり、治療において特殊な扱いが必要となる基礎疾患をもつ例は研究対象から除いた。

### 2. 実施検査

研究登録のあったすべての患児にWISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children-4<sup>th</sup> Edition) 知能検査を実施した。実施のタイミングとしては、本来治療前に検査することが望ましいが、小児がんという疾患の性格上、現実には発症前検査が困難であることをふまえて、MTXの影響がなるべく少なく、かつ親子の心理的な混乱が落ち着いていると判断される寛解導入療法終了直後に第1回目の検査をベースラインとして設定した。2回目以降は、前の検査から1年後おきに、計4回のWISC-IV知能検査を実施した。それぞれの観測時点をT1, T2, T3, T4とした。

### 3. データの管理体制

国立成育医療研究センターにデータセンターを置いてデータ管理を行った。また、データのクオリティコントロールのため、米国の実施基準<sup>15)</sup>に倣って、年1回23施設の研究代表者及び検査実施者である心理士を招集し、疾患と治療プロトコールの理解、本研究の意義の共有、検査手

表1 対象者の治療プロトコール別分布

研究グループ	プロトコール	群	人数	MTX累積投与量 (大量療法) (g/m <sup>2</sup> )	髄注の 1回の投与量 (mg)	髄注の 合計回数
CCLSG	ALL-2004	SR CNS1, CNS2	4	12	12	16
		SR CNS3		3	12	5
		SR MRD陽性 CNS1, CNS2		12	12	22
		SR MRD陽性 CNS3		3.5	12	9
JACLS	ALL-02	SR	9	6	12	12
TCCSG	L04-16	SR	2	10.5	12.5	11
	L07-1602	SR	1	10.5	12.5	11
	L09-1603	SR	2	10.5	12.5	11
	L09-1603	HR	0	10	12.5	10
JPLSG	ALL-B12	SR	24	8	12	13 (CNS1), 17 (CNS2)
不明	-	-	1	-	-	-
合計			43			

技の確認及び認知機能検査所見の記載法の標準化研修を計7回実施した。そのうえで、データセンターの臨床心理士資格を保有するデータマネージャーがデータ管理を行い、研究実施中には各参加施設からの疑問点についての問い合わせ等に対応した。統計解析にはSPSS ver. 24を用いた。

#### 4. 倫理的配慮

本研究における知能検査は、主施設である国立成育医療研究センターの倫理審査の承認（承認番号473）を得たのち、各研究参加施設の倫理委員会による研究実施の承認を取得したうえで、患児の保護者からの文書による同意を得て実施した。

## II. 結果

2011年から2016年の登録期間に、研究参加施設から57名の登録があった。そのうち1名は寛解導入療法後にハイリスクに変更されたため、研究からは除外された。もう1名はT1前に同意を撤回し、研究対象から外れた。最終的に55名がT1の検査を受けた。それ以降の研究期間中、10名にデータ欠損が生じ、2名がハイリスクだったため、統計解析からは除外し、最終的に43名のデータを解析した(表2)。

次に分散分析の適用前提となる、データの正規性について確認した。得点の分布には天井効果も床効果もみられなかった。43人中1人の指標得点は常に50~60の範囲であり、もう1人の得点は各回130以上を示した。これは一般母集団において軽度知的障害者が2.2%、非常に高い能力保持者が2.2%出現するという理論的出現頻度<sup>17)</sup>とも一致した、非常に適正なデータの分布となった。知能検査の結果を表3に示す。

表2 親と患児の属性

		参加者 (N=43)		
		N	%	Mean (SD)
属性				
性別	女児	24	55.8	
	男児	19	44.2	
診断時年齢				5.1 (1.63)
第1回検査時年齢 (年)				
患児				5.3 (1.50)
母親				35.7 (5.06)
父親				38.5 (6.43)

### 1. 全般的知能能力 (FSIQ)

全般的知能能力 (Full Scale IQ; 以下FSIQ) の推移については、T1で99.09 ( $SD=14.72$ ), T2で99.20 ( $SD=15.01$ ), T3で102.30 ( $SD=11.08$ ), T4で101.12 ( $SD=11.69$ )であった。これらは一般母集団における標準FSIQ=100,  $SD=15$ と比較しても、すべて正常の標準域であり、T1からT4のFSIQ間にも有意な差はみられなかった ( $F(3,126)=1.80$ ,  $p=0.151$ )。

### 2. 指標得点内における継時的比較

続いて全般的知能 (FSIQ) を構成する4つの指標得点 (言語理解, 知覚推理, ワーキングメモリー, 処理速度) ごとにその変化について継時的に解析した。

言葉の定義, 語彙, 一般常識について口頭表現を評価した指標である言語理解 (Verbal Comprehension Index; 以下VCI) はT1で94.77 ( $SD=17.23$ ), T2で100.74 ( $SD=15.04$ ), T3で101.30 ( $SD=14.57$ ), T4で100.81 ( $SD=12.03$ )と推移していた。反復のある分散分析で各回の標準得点間において有意な差がみられ ( $F(3,40)=3.77$ ,  $p=0.02$ ), さらに多重比較 (Bonferroni法, 5%水準) を行ったところ, T1とT2 ( $p=0.02$ ), T1とT3 ( $p=0.02$ ) の間で有意な差がみられ,

表3 WISC-IVの経時的変化と指標得点間の分散分析

	T1		T2		T3		T4		F	p	Comparison
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
全般的知能 (FSIQ)	99.09	14.72	99.20	15.01	102.30	11.08	101.12	11.69	1.80	0.15	
言語理解 (VCI)	94.77	17.23	100.74	15.04	101.30	14.57	100.81	12.03	3.77	0.02*	T1<T2, T1<T3
知覚推理 (PRI)	103.6	14.14	99.07	15.28	101.56	16.60	103.67	14.84	2.26	0.09	
ワーキングメモリー (WMI)	99.19	10.67	93.65	14.35	93.44	12.02	94.19	12.17	2.63	0.06	
処理速度 (PSI)	101.91	12.21	101.44	15.56	105.58	11.28	102.21	12.84	1.89	0.15	
	F	7.13	3.20		9.55		6.5				
	p	<0.001**	0.03*		<0.001**		>0.001**				
Comparison		VCI<PRI	VCI>WMI		VCI>WMI, PRI>WMI, WMI<PSI		VCI>WMI, PRI>WMI, WMI<PSI				

経時的変化はrepeated ANOVA, 各指標得点間はANOVAによる分析

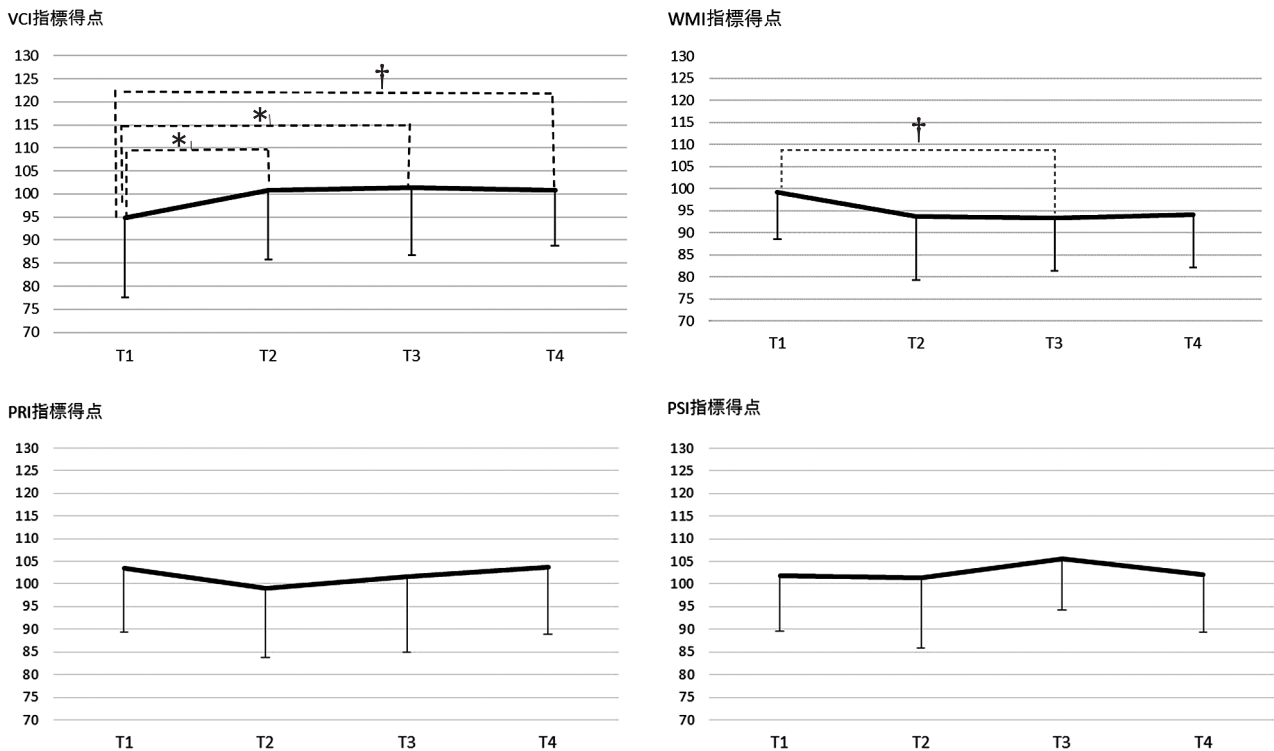


図1 4つの指標得点の経時的変化 († $p < 0.10$ , \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ )

T1とT4 ( $p = 0.08$ )の間で有意な傾向がみられ、経時的に上昇していると考えられた (図1)。

これに対して、視覚的な情報を取り込み、それらに関連づける能力を示す知覚推理 (Perceptual Reasoning Index ; 以下PRI) はT1で103.60 ( $SD = 14.14$ ), T2で99.07 ( $SD = 15.28$ ), T3で101.56 ( $SD = 16.60$ ), T4で103.67 ( $SD = 14.84$ )であり、各回の指標得点間に有意な差はみられなかった ( $F(3,40) = 2.26, p = 0.09$ )。

一方、聴覚的な情報を取り込み、それらを記憶する能力の指標となるワーキングメモリー指標 (Working Memory Index, 以下WMI) は、99.19 ( $SD = 10.67$ ), 93.65 ( $SD = 14.35$ ), 93.44 ( $SD = 12.02$ ), 94.19 ( $SD = 12.17$ )と各回の得点間に有意な差はなく、ほぼ横ばいであった ( $F(3,40) = 2.632, p = 0.06$ )。ただし、正常な一般集団と比較すると、ワーキングメモリーの水準は標準の範囲に収まっていた。

また注意を払って視覚刺激を速く正確に処理する能力を示す処理速度 (Processing Speed Index ; 以下PSI) の指標得点はT1で101.91 ( $SD = 12.21$ ), T2で101.44 ( $SD = 15.56$ ), T3で105.58 ( $SD = 11.28$ ), T4で102.21 ( $SD = 12.84$ )と推移していた。ANOVAでは各回の標準得点間に有意な差はみられなかった ( $F(3,40) = 1.89, p = 0.15$ )。

### 3. T1からT4における指標得点間比較

次に、時間軸を固定して、各時点における指標得点のプロフィールを精査した。経過時間と各指標得点の単純主効

果について検定をすると、時間の経過 (TIME; T1, T2, T3, T4)と各指標得点 (INDEX; VCI, PRI, WMI, PSI)の交互作用は5%水準で有意であり ( $F(9,46) = 2.57, p = 0.02$ )、要因が組み合わさって生じる効果があると考えられた。さらに、各指標得点 (INDEX)の主効果についても1%水準で有意であった ( $F(3,52) = 10.12, p < 0.001$ )ため、各指標得点間について下位検定を行った。

T1 (寛解導入療法直後の第1回目の検査)では、各回の標準得点間に有意な差がみられた ( $F(3,52) = 7.13, p < 0.001$ )。さらに多重比較検定 (Bonferroni法, 5%水準)を行ったところ、言語理解と知覚推理 ( $p = 0.038$ )の間で有意な差がみられた。言語理解と処理速度の間の差では有意な傾向がみられた ( $p = 0.062$ )。ワーキングメモリーはいずれの指標との間に有意な差はなかった。これらの結果より、4つの能力を折れ線グラフに示すと、言語理解が最も低いプロフィールになった (図2)。

T2 (寛解導入から1年後)においても、指標得点間に有意な差がみられた ( $F(3,52) = 3.20, p = 0.03$ )。しかし多重比較検定 (Bonferroni法, 5%水準)を行うと、言語理解とワーキングメモリーの間で有意な差がみられた ( $p = 0.015$ )。また、知覚推理とワーキングメモリー ( $p = 0.065$ )、ワーキングメモリーと処理速度 ( $p = 0.065$ )の間の差に有意な傾向がみられた。さらに4つの能力を折れ線グラフにプロットすると、ワーキングメモリーが低くなった。

T3 (寛解導入から2年後)においても、指標得点間に有

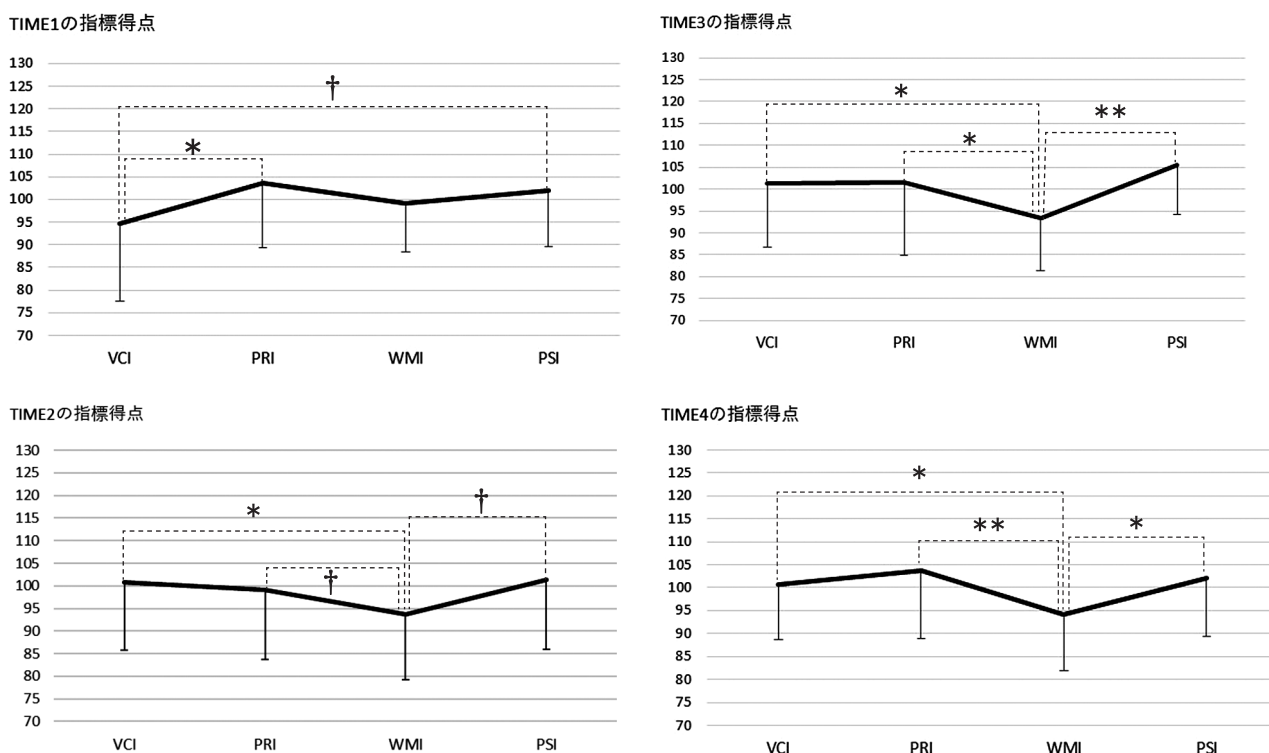


図2 各時点における指標得点の比較 (T2以降はWMI低型, † $p < 0.10$ , \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ )

意な差がみられた ( $F(3,52)=9.55, p < 0.001$ )。さらに多重比較検定 (Bonferroni法, 5%水準) を行ったところ, 言語理解とワーキングメモリー ( $p=0.016$ ), 知覚推理とワーキングメモリー ( $p=0.027$ ), 処理速度とワーキングメモリー ( $p < 0.001$ ) の間で有意な差がみられた。一方, 言語理解と知覚推理, 言語理解と処理速度, 処理速度と知覚推理の間にはそれぞれ有意な差はみられなかった。これも, 4つの指標得点を折れ線グラフにプロットするとワーキングメモリーが低かった。

T4においても, 指標得点間において有意な差がみられた ( $F(3,52)=6.50, p=0.001$ )。さらに多重比較検定 (Bonferroni法, 5%水準) を行ったところ, 言語理解とワーキングメモリー ( $p=0.013$ ), 知覚推理とワーキングメモリー ( $p < 0.001$ ), 処理速度とワーキングメモリー ( $p=0.048$ ) の間で有意な差がみられた。一方で, 言語理解と知覚推理, 言語理解と処理速度, 知覚推理と処理速度はそれぞれ有意な差はみられなかった。ここでもワーキングメモリーが低かった。

以上の結果から, T1では言語理解が低く, T2以降はワーキングメモリーが低かった。

#### IV. 考察

本研究の標準リスク群の対象者は, 全般的知能 (FSIQ) が平均の範囲であるため, 知的な遅れはみられなかった。

これは Krull らの先行研究<sup>13)</sup>とも一致している。彼らの認知機能の研究<sup>13)</sup>と本研究は, 検査のタイミングは同様であり, 寛解導入療法直後から1年ごとの検査である。Krull らのFSIQ得点は100.1 (T1), 100.6 (T2), 101.9 (T3), 100.6 (T4)と推移し, 本研究は98.5 (T1), 99.2 (T2), 102.0 (T3), 100.8 (T4)であった。両研究とも一般母集団との間に有意な差がみられなかった点で一致した。

次に言語理解について述べる。Krull らの先行研究<sup>13)</sup>は, 「言語理解」を仮説に入れず, 測定をしていないため, 言語理解についての比較は行えなかった。しかし本研究は, T1において言語理解が他指標より有意に低く, 治療終了後のT2からは言語理解の得点が有意に上がった。ALLの治療と言語理解の関連について, さらに精査していく必要がある。

一方, 指標得点が下がっていったものにも, ワーキングメモリーがある。Krull ら<sup>13)</sup>のワーキングメモリーの指標得点は92.2 (T1), 94.4 (T2), 93.9 (T3), 94.3 (T4)といずれの回も一般母集団と比較して有意に低かった。本研究では, 一般母集団と比較してT1で有意差はなかったのだが, T2以降, ワーキングメモリーの指標得点は有意に低かった。つまり, 先行研究では, 寛解導入療法直後のT1から一貫してワーキングメモリー指標得点が一般母集団より低いものに対して, 本研究では入院治療を終えたT2以降からずっと一般母集団より低くなった。かつ, 他指標と比較しても, T2以降は有意ないし有意傾向で低かった。

Krullらの認知機能の研究<sup>13)</sup>は、髄液も採取していたことから髄液中のリン脂質とワーキングメモリーが関連しているという、小児ALL患児の神経化学上の仮説を呈した。Krullら<sup>13)</sup>は寛解導入療法直後からのワーキングメモリーへの影響は、髄液の中のリン脂質であるリゾフォスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine) の血中濃度が寛解導入療法と強化療法の後に高くなることと関連していることが疑われ、過剰なリゾフォスファチジルコリンはワーキングメモリーの低下と関連していたと報告している。本研究では髄液中のリン脂質を測定してはいないが、ワーキングメモリーの得点が低かったことを考慮すると、Krullらの考察は示唆に富む指摘であると考えられる。

ただし、両研究は異なる検査を用いているため、結果の比較には慎重を要する。ワーキングメモリーを測定するために、KrullらはStanford-Binet Intelligence Scale-4<sup>th</sup> Edition (日本版無し)を用いて、文章の記憶について調べている。片や、本研究のWISC-IVは「数唱」と「語音整列」により聴覚ワーキングメモリーを測定しているのである。

本研究結果で示された患児の認知機能障害のパターンはまた、臨床的なフォローアップにおいて重要である。すなわち、T1におけるVCIが低いというパターンと、T2以降WMIが低いというパターンを日常生活の困難と照合する必要がある。WMIがほかの指標得点と比較して、有意に低いとはいえ、発達に明確な遅れがある水準ではない。そのため、実生活で困難が生じるのか否か、生じるのであればどのような困難なのかを検証しないといけない。

本研究の限界は、対象者を治療開始後3年までしかフォローアップしていない点である。晩期合併症が治療後2年から7年後に発現する報告を鑑みても、本研究の対象者が治療後3年目以降に認知機能の低下をきたす可能性は依然として残る。また、より高いリスク群の患児では各能力の低下が大きい可能性があるため、観察時間を長くし、研究対象者数を増やして組織的に認知機能検査を行う必要がある。

## V. 結 語

急性リンパ性白血病の患児は標準リスクであっても全般的的能力 (FSIQ) は平均域で、知的な遅れはみられなかった。T1でVCIが低かったのが、T2以降で上昇し、他指標と差がなくなった。また、T2以降WMIが低かった。今後、急性リンパ性白血病のメトトレキサート大量療法を受けた患児のWMIを日常生活と照合して、支援の必要性について検討する。さらに、観察時間を長くし、対象者を増やして認知機能検査を実施していく。

## 謝 辞

本研究において検査を施行した心理士の皆様に深謝いたします。また、これまでに研究プロトコール作成及びトレーニング指導をして頂きました米国St.Jude小児研究病院のMelissa Hudson先生、Kevin Krull先生に感謝申し上げます。本研究は成育医療研究開発費の助成を受けたものです。

全著者ともに、申告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 355: 1572–1582, 2006.
- 2) 前田美穂: 小児がんの晩期合併症と長期フォローアップの重要性. *日医大医会誌* 14: 51–53, 2018.
- 3) Landier W, Armenian S, Bhatia S: Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. *Pediatr Clin North Am* 62: 275–300, 2015.
- 4) 佐藤聡美, 瀧本哲也: 小児がん経験者の認知機能アセスメント. *日小児血がん会誌* 50: 386–391, 2013.
- 5) Peng L, Yam PP, Yang LS, et al: Neurocognitive impairment in Asian childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev* 39: 27–41, 2020.
- 6) Lyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, et al: Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: A review and meta-analysis. *Blood* 126: 346–353, 2015.
- 7) Kunin-Batson A, Kadan-Lottick N, Neglia JP: The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology* 23: 692–699, 2014.
- 8) Cheung YT, Krull KR: Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 53: 108–120, 2015.
- 9) Von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, et al: Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: Age- and sex-related differences. *Eur J Cancer* 39: 359–365, 2003.
- 10) Liu W, Cheung YT, Conklin HM, et al: Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv* 12: 398–406, 2018.
- 11) Buizer AL, de Sonneville LMJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al: Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 45: 281–290, 2005.
- 12) Conklin H, Krull K, Redick W, et al: Cognitive outcomes

- following chemotherapy treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 104: 1386–1395, 2012.
- 13) Krull K, Hockenberry MJ, Miletova P, et al: Chemotherapy-related Changes in Central Nervous System Phospholipids and Neurocognitive Function in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lymphoma* 54: 535–540, 2013.
- 14) 佐藤聡美, 瀧本哲也, 藤井美有, 他: 小児急性リンパ性白血病女児の知的能力の推移. *日小児血がん会誌* 54: 403–407, 2017.
- 15) Armstrong FD, Reaman GH: Psychological research in childhood cancer: The Children's Oncology Group perspective. *J Pediatr Psychol* 30: 89–97, 2005.
- 16) 大橋靖雄: QOL データの統計学的評価. *肝・胆・膵* 57: 1107–1119, 2008.
- 17) Wechsler D: 日本版 WISC-IV 刊行委員会訳編: 日本版 WISC-IV 知能検査理論・解釈マニュアル, 日本文化科学社 東京 2010.