

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

中樞神經治療對急性淋巴性白血病兒童在行為與學業成就
方面的研究(2/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2314-B-002-148-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院護理學系暨研究所

計畫主持人：陳月枝

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 12 月 24 日

中文摘要

中樞神經系統的治療對降低白血病病童腦部復發及長期無病存活有顯著的成果，然而，臨床上常忽略了與中樞神經系統治療有關的神經毒性以及這些病童所經歷的生活品質。

本研究第二年實際了解白血病病童中樞神經系統治療後，對學業表現及學習行為的影響，以國民中小學學習行為特徵檢核表為工具，經病童家長同意，由老師填寫問卷，共收集 30 位病童之資料，以其中資料完整之 21 份資料分析之。結果顯示有兩位病童有學習行為的問題。依此推估，白血病病童中樞神經系統治療後，對學業表現及學習行為的影響率為百分之十。本研究之結果與國外之研究相似，本研究之結果可作為醫護人員之參考，有問題之兒童極需協助。

關鍵詞：白血病兒童、中樞神經治療、學業成就、學習行為

Abstract

Central Nervous System (CNS) treatment for childhood Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) has decreased the incidence of meningeal relapse and significantly contributed to the long-term disease free survival. However, CNS treatment-related neurotoxicities and the quality of life that these children experienced were overlooked.

The second year of the study is to understand the effect of the central nervous system treatment on the children's academic achievement and learning behavior in the real setting. The Learning Behavior Screening Measurement Scale was used. Being approved by the child's parents, the scale was done by the child's school teacher. 30 children participated the study. The result of the study was analyzed according to the complete data of 21 children. Two children were found to have learning behavior problems. The result of the study was similar to the study in USA. Health professional should pay much attention to help those children.

Keywords: Leukemia Children, CNS Treatment, Academic achievement, Learning behavior

前言

1. 兒童癌症在台灣

在台灣，根據中華民國兒童癌症基金會的資料統計，18 歲以下兒童每年癌症新發病個案數約在 550~600 人左右。其中，以急性淋巴性白血病 (Acute Lymphocytic Leukemia, ALL) 病童佔最多數。2000 年 1-12 月有 558 名新發病的個案，急性淋巴性白血病病童佔 132 名 (23.7%)。至 2000 年 12 月 31 日止，急性淋巴性白血病病童的無病存活率約為 60% (中華民國兒童癌症基金會年度統計資料, 2000)。

2. 兒童急性淋巴性白血病 (ALL) 的中樞神經系統治療

白血病病童若發生中樞性白血病會影響到白血病的治療與預後，而且由於中樞神經系統內的白血球母細胞有機會再度植入已經化學治療緩解的骨髓中，結果也可能會導致白血病的血液復發 (Huang, Huang, Lian, Tang, & Ho, 1988)。在白血病的治療模式中，包含全腦放射治療 (Whole-brain radiation) 及椎內化學治療 (Intrathecal chemotherapy)，積極性中樞神經系統療法則能確實將腦脊髓復發的發生率 75~80% 降低至 10% 以下，並明顯提高病患的無病存活率 (Moore, Challinor, Kaemingk, & Pasvogel, 2001; Moore, 1995)。1970 年代到 1980 年代早期有研究指出預防性的中樞神經系統治療可以降低白血病的腦脊髓復發，因此，1800-2400 cGy 的全腦放射治療及 methotrexate (MTX) 的椎內化學治療已經成為白血病化學治療模式中的一項常規 (Kramer & Moore, 1989)。

國內的兒童癌症治療方案 (Taiwan Pediatric Oncology Group) 中，從 1988 年的急性淋巴性白血病 ALL 治療方案 TPOG881 開始，其中樞神經系統的治療模式為椎內注射 Ara-C, Hydrocortisone, MTX 三合一之化學藥物 (Triple Intrathecal, 簡稱 TIT)，加上輔助性腦部 1800-2400cGy 放射治療及靜脈注射高劑量的 MTX；而最新的 TPOG2002VHR for Infant 方案中，中樞神經系統治療模式則因病童年齡過小而省略腦部放射治療，但仍採用高劑量 MTX、Ara-C、椎內注射的治療方式 (中華民國兒童癌症基金會, 2001)。

3. 中樞神經系統治療的毒性

雖然有多種化學治療物質對中樞神經系統有不良影響，但其病理生理原理並未完全理解。根據 Moore (1995) 指出，MTX 的毒性和劑量有關。高劑量的 MTX 會造成急性腦病變，亞急性腦病變及髓鞘質的減少則發生在椎內 MTX 重複劑量的幾天到幾星期內。而最嚴重且為人所知的慢性 MTX 毒性為腦白質病變 (Leukoencephalopathy)，或進行性的白質 (White matter) 流失或退化。腦白質病變的表現包括嚴重的認知缺損、痴呆、運動失調、痙攣發作、昏迷及死亡。早先的放射治療也可能造成血腦屏障 (Blood brain barrier) 受損而增加 MTX 在中樞神經系統的濃度，因而提高 MTX 的毒性。此外，血管內注射 Ifosfamide 及 L-asparaginase 的給予，也有中樞神經系統的毒性反應。

全腦放射治療會造成急性的、亞急性的及延遲性的毒性反應 (Moore, 1995)。急性的毒性反應發生在放射治療期間或剛結束時，其毒性的病理生理機轉包括發炎、水腫及顱內壓升高，而最常見的表現及症狀為頭痛、噁心及嘔吐。亞急性的毒性病理生理反應則指寡樹突神經膠質細胞 (Oligodendroglial cells) 的受損。損傷的期間從放射治療後的幾星期開始，持續約三個月，常以嗜眠徵候群 (Somnolence syndrome) 表現。這個徵候通常在放射治療後的 5~7 星期發生，並在 1~3 星期內緩解。嗜眠徵候群的病童基本上會經歷嗜眠 (可達一天 20 小時)、噁心及不適；然而，發燒、中樞性的言語困難、運動失調及短暫的視乳突水腫也可能發生，被視為最嚴重的延遲性毒性反應則發生在放射治療結束後的幾個月或幾年後。延遲性毒性的病理生理反應仍在研究調查中，其最常見的表現就是認知的缺損。(Moore, 1995)

中樞神經系統治療的毒性和造成認知缺損及生長遲滯有關，但是這種影響可能要等病童結束治療後的好幾年才明顯地表現出來 (Sainsbury, C. P. Q., Newcombe, R. G., & Hughes, I.

A., 1985; Williams, J. M., & Davis, K.S., 1986)。每個病童因接受治療所造成的影響也有相當大的差異性。有些病童在認知程度上仍然表現正常或是只有輕微損傷，但其餘接受相同治療的病童卻無法在一般的課室中運作；有些病童表現出明顯的生長遲緩，但其餘病童卻相對地正常生長（Waber et al., 1990）。其中，給予中樞神經系統治療時病童的年齡、中樞神經系統治療的模式、病童的年齡及距離中樞神經系統治療的時間都是影響其毒性的危險因子（Moore, 1995; Jannoun, 1983; Robison et al., 1984）。

4. 國內外之相關研究

自預防性中樞神經系統治療被運用在兒童急性淋巴性白血病的療程以來，無論國內外都有相當多的醫學研究報告指出此療法確實可以將該疾病腦脊髓復發的發生率降低，並明顯提高病患的無病存活率。例如黃等（1998）對南台灣自 1987 年 9 月至 1996 年 3 月間的 22 位急性白血病病童的病例回溯研究中指出，預防性全腦照射可獲得很好的中樞性白血病預防結果。白血病治療的模式中，於化學治療療程中加入全腦預防性照射是值得考慮的方式。儘管中樞神經系統治療的效果受到肯定且已廣泛運用在急性白血病的療程中，其對病童所造成的毒性傷害卻是不可忽視的。在國外的研究報導中，無論是針對病童接受治療後的急性或是延遲性毒性反應，都有相當深入的探討。例如 Sainsbury 等（1985）及 Williams 與 Davis（1986）便提出中樞神經系統治療與造成認知缺損與生長遲滯的相關性。Waber 等（1990）對中樞神經系統治療造成毒性傷害的危險因子做探討；而（Ki）Moore（1995）則深入分析毒性反應對病童生理及心理的影響。相較之下，國內對於這方面的研究則顯缺乏。此外，因應病童受到毒性損傷後的照護措施，則是另一個我們需要努力的空間。（Ki）Moore（2001）在亞太地區跨世紀癌症兒童照護研討會所提出的研究報告指出：針對受到中樞神經系統治療的毒性損傷而有認知缺損及學習障礙的病童，給予學業方面（尤其是數學）的加強輔導，可以提升病童的學業表現。至於其他行為調適能力等的各項輔導，亦有助於提高病童的適應能力進而改善生活品質。國內目前尚未針對此類病童做相關的追蹤調查，病童於回歸社區後所需的相關協助，仍待進一步的研究探討。

研究方法

採橫斷式調查法，探討白血病童接受治療後的行為適應及學業成就現況。

研究對象：

1. 北中南三所醫學中心的急性白血病病童。
2. 已經接受過化學治療（高劑量 Methotrexate）脊椎腔內注射或腦部放射線療治療。
3. 病童年齡為六歲以上已經就讀小學。
4. 除白血病外，無其他腦部或心智障礙病史。
5. 父母親及病童同意接受調查，由學校老師填寫兒童的課業表現及學習行為問題。
6. 學校老師願意填寫病童的學業表現及學習行為。

研究工具：國民小學學習行為特徵檢核表，其中包括

- I、整體學業表現、數學科表現、國語科表現、英語科表現，每項表現分數分為四等級：中等以上、全班平均數左右、中下到最後 30%、全班最後 15%。
- II、學習行為特徵：其中包括
A 注意與基本記憶 B 知動協調 C 社會適應 D 情緒表現 E 總分

資料分析方法：

1. 學業表現以描述法分析。
2. 學習行為特徵以個案之表現與常模比較之並以學習特徵側面圖表示之。

研究結果

本研究共得完整資料之樣本 21 位，其基本資料如表一。男童共 11 位 (52.4%)，女童佔 10 位 (47.6%)，平均年齡 10 歲。其中 2 位領有身心殘障手冊。

填答者資料

在填答者與學童關係中，請見表二，有 95.2% 的填答者為學生導師，4.8% 為其他，填答者 28.6% 認為自己對學生“非常了解”，66.7% 認為“了解”，4.8% 為“有點了解”。

學業表現

研究對象的學業表現如表三，就整體學業而言，中等以上佔 38.1%，全班平均數左右佔 42.9%，中下到最後 30% 佔 4.8%，全班最後 15% 佔 14.3%。就數學科而言，中等以上佔 38.1%，全班平均數佔 33.3%，中下到最後 30% 佔 19.0%，全班最後 15% 佔 9.5%。國語科，中等以上佔 42.9%，全班平均數佔 33.3%，中下到最後 30% 佔 14.3%，全班最後 15% 佔 9.5%。英語科，中等以上佔 23.8%，全班平均數佔 9.5%，全班最後 15% 佔 4.8%，未上英語課佔 61.9%。

行為特徵

研究對象的行為特徵如表四，分量表 A 注意力與記憶問題，根據常模 PR 值切截點 83，有 9.5% 顯示高於正常數字，分別為 89 與 96；分量表 B 理解與表達問題，根據 PR 值切截點 81，有 9.5% 高於正常數字，分別為 93.5 與 94；分量表 C 知動協調問題，PR 值切截點為 86，9.5% 的學童高於正常值，分別為 88 與 95.5；分量表 D 社會適應問題，切截點則為 80，有 4.8% 的學童高於正常值，為 98.5；最後分量表 E 情緒表現問題，切截點則為 87，有 14.3% 超出正常範圍，各為 87.5，98.3，99；在總量表方面，切截點為 83，有 9.5% 的學童超出正常範圍，PR 值各為 92 與 94.5。

討論

本研究結果顯示白血病病童接受中樞神經治療的結果，在學業成績的表現上約有 19.1% 的在中下到最後 15%。數學科的表現上有 28.5% 是在中下到最後 15%。國語科的表現有 23.8% 是在中下到最後 15%。數學科在中下到最後 15% 的比例是高於國語科。許多病童的家長反應“病童在接受中樞神經治療後，數學的成績變差了，計算時的反應沒有生病以前好”。這是值得醫護人員特別加以關心的。

至於學習行為特徵方面，由資料分析的結果顯示大部分的病童之學習行為特徵與一般健康的兒童並沒有不同的，在正常的範圍內。然而，有兩位病童的學習行為特徵顯示需特別給予輔導。

以常模之各項行為臨界分數分別為：A 注意與記憶 83 分，B 理解與表達 81 分，C 知動協調為 86 分，D 社會適應為 80 分，E 情緒表現為 87 分，總分為 83 分。而這兩位病童中，甲病童之分數(請見圖一)分別為 A：96 分，B：94 分，C：95 分，D：70 分，E：99 分，總分：94.5 分。除了 D 社會適應外，其餘各方面均須輔導。

而乙病童的分數(請見圖二)分別為 A：89.5 分，B：93.5 分，C：84 分，D：67 分，E：98.3 分，總分：92 分。相同地，除了 D 社會適應外，其餘各方面均須輔導。

若以比例來看，21 位病童中有 2 位是需要輔導的，依此推估，約佔 10%。

中樞神經的治療對白血病病童而言，是很重要的。積極性中樞神經系統療法能確實將腦脊髓復發的發生率 75% - 80% 降低至 10% 以下，明顯的提高病童的無病存活率 (Moore, Challinor, Kaemingk, & Pasvogel, 2001 ; Moore, 1995)，近年來，是每次治療的常規 (Kramer & Moore, 1989)。

中華民國兒童癌症基金會陸續發表各治療之方案，在發展這些治療方案的同時，宜加強注意治療對病童學業成績及學習行為的影響，早期篩檢，早期給予輔導。

致謝

本研究感謝國科會的資助 (NSC 92-2314-B-002-148)，並感謝所有病童及其父母、老師的協助。

參考文獻

中華民國兒童癌症基金會 2000 年度統計資料。

陳月枝、駱麗華、曾紀瑩、余玉眉、Martinson, I. M. (2001) 兒童罹患癌症對台灣家庭之影響 --二十年追蹤調查報告 *亞太地區跨世紀癌症兒童照護研討會專刊*, 131-141。

黃攸儀、黃志仁、連熙隆、湯人仰、何耀輝(1998) 兒童急性白血病例的回溯研究 *放射治療與腫瘤學*, 87(5), 37-44。

戴臆珊、駱麗華、陳月枝(2001) 回顧 1981-2000 二十年期間台灣兒童癌症護理之相關文獻 *亞太地區跨世紀癌症兒童照護研討會專刊*, 202-214。

(Ki) Moore, I. M., Challinor, J., Miketova, P., Kaemingk, K., & Pasvogel, A. (2001). Cognitive behavior and biological consequences of central nervous system (CNS) treatment for childhood ALL. *亞太地區跨世紀癌症兒童照護研討會專刊*, 92-110。

Halberg, F. E., Kramer, J. H., Moore, I. M., Wara, W. M., Matthay, K. K., & Ablin, A. R. (1992). Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 22(1), 13-16.

Jannoun, L. (1983). Are cognitive and educational development affected by age at which prophylactic treatment is given in acute lymphoblastic leukemia? *Archives of Disease in Childhood*, 58, 953-958.

Kramer, J. & Moore. I. M. (1989). Late effects of cancer therapy on the central nervous system. *Seminars in Oncology Nursing*, 5(10), 22-28.

Moore, I. M. (1995). Central nervous system toxicity of cancer therapy in children. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 12(4), 203-210.

Moore, I. M., Glasser, M. E., & Ablin, A. R. (1998). The late psychosocial consequences of children cancer. *Journal of Pediatric Nursing*, 3(3), 150-158.

Moore, I. M., Kramer, J., & Ablin, A. R. (1986). Late effects of central nervous system prophylactics leukemia therapy on cognitive functioning. *Oncology Nursing Forum*, 13(4), 45-51.

Moore, I. M., Kramer, J. H., Wara, W. M., Halberg, F. E., & Ablin, A. R. (1991). Cognitive function in children with leukemia. Effect of radiation dose and time since irradiation. *Cancer*, 68(9), 1913-1917.

- Robison, L. L., Nesbit, M. E., Sather, H. N., Meadows, A. T., Ortega, J. A., & Hammond, G. D. (1984). Factors associated with IQ scores in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, *6*, 115-121.
- Sainsbury, C. P. Q., Newcombe, R. G. & Hughes, I. A. (1985). Weight gain and height velocity during prolonged first remission from acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Disease in Childhood*, *60*, 832-836.
- Waber, D. P., Urion D. K., Tarbell, N. J., Niemeyer, C., Gelber, R., & Sallan, S. E. (1990). Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *32*, 238-248.
- Williams, J. M., & Davis, K. S. (1986). Central nervous system prophylactic treatment for childhood leukemia: Neuropsychological outcome studies. *Cancer Treatment Reviews*, *13*, 113-127.

表一 學生基本資料

		Frequency	Percent
性別	女	10	47.6
	男	11	52.4
年級	一年級	4	19.0
	二年級	5	23.8
	三年級	3	14.3
	四年級	4	19.0
	五年級	2	9.5
	六年級	3	14.3
就讀班別	普通班	20	95.2
	Missing	1	4.8
身心障礙手冊	無	18	85.7
	智能障礙	2	9.5
	Missing	1	4.8

表二 填答者資料

		Frequency	Percent
與學生之關係	導師	20	95.2
	其他	1	4.8
對學生的學習行為特徵了解程度	非常了解	6	28.6
	了解	14	66.7
	有點了解	1	4.8

表三 學業表現

		Frequency	Percent
整體學業	中等以上	8	38.1
	全班平均左右	9	42.9
	中下到最後30%	1	4.8
	全班最後15%	3	14.3
數學科	中等以上	8	38.1
	全班平均左右	7	33.3
	中下到最後30%	4	19.0
	全班最後15%	2	9.5
國語(文)科	中等以上	9	42.9
	全班平均左右	7	33.3
	中下到最後30%	3	14.3
	全班最後15%	2	9.5
英語科	中等以上	5	23.8
	全班平均左右	2	9.5
	全班最後15%	1	4.8
	未上英語課	13	61.9

表四 行為特徵

		Frequency	Percent
注意與記憶	很不頻繁	1	4.8
	不頻繁	6	28.6
	頻繁	12	57.1
	很頻繁	2	9.5
理解與表達	很不頻繁	3	14.3
	不頻繁	5	23.8
	頻繁	11	52.4
	很頻繁	2	9.5
知動協調	很不頻繁	1	4.8
	不頻繁	7	33.3
	頻繁	10	47.6
	很頻繁	3	14.3
社會適應	很不頻繁	6	28.6
	不頻繁	6	28.6
	頻繁	8	38.1
	很頻繁	1	4.8
情緒表現	很不頻繁	4	19.0
	不頻繁	4	19.0
	頻繁	10	47.6
	很頻繁	3	14.3
總分	很不頻繁	2	9.5
	不頻繁	7	33.3
	頻繁	10	47.6
	很頻繁	2	9.5

學習行為	原始分數	PR	很不頻繁	不頻繁	頻繁	很頻繁
A 注意與記憶	50	96	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
B 理解與表達	67	94	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
C 知動協調	49	95.5	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
D 社會適應	18	70 18~72	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
E 情緒表現	36	99	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
總分	220	94.5	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	

圖一 個案甲 學習行為特徵側面圖 國小二年級

學習行為	原始分數	PR	很不頻繁	不頻繁	頻繁	很頻繁
A 注意與記憶	58	89.5	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
B 理解與表達	80	93.5	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
C 知動協調	46	84	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
D 社會適應	22	67 66~68	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
E 情緒表現	43	98.3	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	
總分	249	92	1 5 10 15 20	25 30 35 40 45	50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 99	

圖二 個案乙 學習行為特徵側面圖 國小六年級