

lensectomy in both eyes of a patient with the Hallermann-Streiff syndrome. The detachments, which may have been related to the uveal flow of microphthalmos, spontaneously regressed in the left eye; however, the right eye required subcleral sclerectomy. The secondary membrane that formed two months after lensectomy by proliferation of residual lens epithelial cells in an eye with poor pupil dilation was removed during a second operation. The rhegmatogenous retinal detachment that occurred at three years of age in the patient with the Smith-Lemli-Opitz syndrome, who also was mentally challenged with a propensity for self-mutilation, was successfully treated with cryopexy and scleral buckle encircling. A hole in the peripheral retinal degeneration was found when the patient was seven years of age and photocoagulation was applied.

The final best-corrected visual acuity results are shown in Table 1. The patient ages at the final examination ranged from three to 16 years (mean, 10 years). All but one patient (Patient 3) showed latent or manifest-latent nystagmus. The best-corrected visual acuity measured in each eye was 20/50 to 20/25 in nine eyes (41%), 20/200 to 20/100 in five eyes (23%), and 2/100 or worse in eight eyes (36%). The binocular best-corrected visual acuity, which was better than the monocular best-corrected visual acuity in patients with latent or manifest-latent nystagmus, was 20/40 to 20/20 in six patients (55%), 20/200 to 20/100 in two patients (18%), and 2/100 or worse in three patients (27%). In the eight eyes with poor visual outcomes, four eyes of two patients (Patients 3 and 8) developed postoperative glaucoma within two months after cataract surgery, persistent corneal opacity and deep amblyopia, and light perception vision. Another three eyes also developed glaucoma and amblyopia, and one eye had retinal fold and developed exudative retinal detachment. Thus, seven (78%) of the nine eyes with postoperative aphakic glaucoma had a poor visual outcome of 2/100 or worse, although the IOP was controlled in all eyes at the final examination.

DISCUSSION

IN THE PRESENT SERIES, THERE WERE NO INTRAOPERATIVE complications in any eyes; however, several postoperative complications occurred in 50% of eyes. Glaucoma is the most frequent postoperative complication. The overall prevalence of glaucoma in our series was 41% during the average follow-up period of nine years, seven months.

Glaucoma develops even in eyes without a microcornea after congenital cataract surgery. The prevalence of aphakic glaucoma has been reported to vary from 0% to 32%,^{3,5,8,11-13} which increased with longer follow-up. A recent large series of aphakic glaucoma revealed that modern lensectomy/vitreotomy techniques could not prevent the development of later-onset open-angle glaucoma.¹² Several risk factors have been implicated, such as micro-

cornea, early surgery, cataract type, retained lens material, aphakia, and associated ocular anomalies.^{5,7-10,12}

The extremely early cataract surgery in eyes with microcornea and associated anomalies may be a risk factor for the development of postoperative glaucoma.¹⁰ In the current study, the prevalence was much higher; 64% of 14 eyes in which cataract surgery was performed within eight weeks. Seven (78%) of the nine glaucomatous eyes had preoperative associated ocular anomalies including iris hypoplasia and PFV. In these complicated eyes, the period between cataract surgery and the onset of glaucoma was shorter than in eyes without ocular anomalies. In three eyes with PFV, glaucoma developed within two months after cataract surgery and resulted in the worst visual outcome. These results suggest that the eyes with microcornea also have some degree of anterior segment dysgenesis, including malformation of the trabecular meshwork, the Schlemm canal, or both, even though all glaucomatous eyes appeared to have open angles by gonioscopy. Persistent fetal vasculature and iris hypoplasia indicate the apparent immaturity or dysgenesis of the anterior segment. Early-onset glaucoma may be triggered by extremely early surgical intervention and postoperative inflammation, especially in eyes with microcornea and PFV. In our series, all eyes had incomplete or poor pupil dilation, and pupilloplasty was needed in 32%. In these eyes, retained lens material may be a risk factor for the development of postoperative glaucoma.

The incidences of other serious postoperative complications such as development of retinal detachment and secondary membrane¹³ decreased as the result of modern lensectomy/vitreotomy technique. To avoid these complications, we performed lensectomy/vitreotomy via the limbal approach; however, one eye with poor pupil dilation required reoperation for secondary membrane.

The final visual acuity results were favorable in eyes without postoperative early-onset glaucoma. Overall, 73% patients obtained binocular visual acuity exceeding 20/200, and 55% of patients obtained binocular visual acuity exceeding 20/40. These favorable results depend on early surgical intervention to prevent deep deprivation amblyopia, postoperative optical correction, and successful prevention of intraoperative and postoperative complications. However, extremely early surgery for the eyes with microcornea and associated anomalies, especially PFV, may result in the worst prognosis because of the early development of glaucoma and corneal opacity. In these eyes with microcornea and PFV, it may be better to perform cataract surgery after eight weeks of age in order to avoid the marked inflammation caused by surgical intervention.

Our study indicated that good visual prognosis can be obtained in bilateral congenital cataracts with microcornea after early surgery without postoperative early-onset glaucoma. To prevent corneal opacity and deep amblyopia, adequate management of postoperative glaucoma including periodic examinations with the patient under general anesthesia may be required in eyes with microcornea.

THE AUTHORS INDICATE NO FINANCIAL SUPPORT OR FINANCIAL CONFLICT OF INTEREST. INVOLVED IN DESIGN AND conduct of study (S.N., N.A.); collection, management, analysis, interpretation and preparation of data (S.N., E.N., N.A.); and preparation of the manuscript (S.N., E.N., N.A.). All aspects of this study were approved by the institutional ethics committee, and the parents of the patients provided informed consent before the infants were enrolled in the study.

REFERENCES

1. Yu SY, Lee JH, Chang BL. Surgical management of congenital cataract associated with severe microphthalmos. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1219-1224.
2. Wallace DK, Plager DA. Corneal diameter in childhood aphakic glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:230-234.
3. Miyahara S, Amino K, Tanihara H. Glaucoma secondary to pars plana lensectomy for congenital cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:176-179.
4. Asrani SG, Wilensky JT. Glaucoma after congenital cataract surgery. *Ophthalmology* 1995;102:863-867.
5. Mills MD, Robb RM. Glaucoma following childhood cataract surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:355-360.
6. Bradford GM, Keech RV, Scott WE. Factors affecting visual outcome after surgery for bilateral congenital cataracts. *Am J Ophthalmol* 1994;117:58-64.
7. Parks MM, Johnson DA, Reed GW. Long-term visual results and complications in children with aphakia. A function of cataract type. *Ophthalmology* 1993;100:826-841.
8. Keech RV, Tongue AC, Scott WE. Complications after surgery for congenital and infantile cataracts. *Am J Ophthalmol* 1989;108:136-141.
9. Vishwanath M, Cheong-Leen R, Taylor D, Russell-Eggitt I, Rahi J. Is early surgery for congenital cataract a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2004;88:905-910.
10. Trivedi RH, Wilson ME Jr, Golub RL. Incidence and risk factors for glaucoma after pediatric cataract surgery with and without intraocular lens implantation. *J AAPOS* 2006;10:117-123.
11. Simon JW, Mehta N, Simons ST, Catalano RA, Lininger LL. Glaucoma after pediatric lensectomy/vitreectomy. *Ophthalmology* 1991;98:670-674.
12. Chen TC, Walton DS, Bhatia LS. Aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1819-1825.
13. Chrousos GA, Parks MM, O'Neill JF. Incidence of chronic glaucoma, retinal detachment and secondary membrane surgery in pediatric aphakic patients. *Ophthalmology* 1984;91:1238-1241.

小児脳腫瘍に伴う内分泌障害の診断と治療

横谷 進¹

小児脳腫瘍では、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫をはじめとして、視床下部下垂体近傍に好発する腫瘍が比較的多く、また、髄芽腫など離れた部位の腫瘍であっても放射線治療が行われた場合にも、下垂体機能異常が起こり得る。しかも、こうした内分泌障害は、正常な成長・性発達の経過を巻き込んで発症するため、診断上も治療上も成人の内分泌障害とは異なった知識と対応が必要である [1]。

ここでは、小児脳神経外科医が脳腫瘍を診療する上で知っておくべき事項について述べる。

術前・術後の内分泌学的評価

視床下部下垂体近傍の腫瘍では、診断前に既に成長ホルモン (GH) 分泌不全による成長速度の低下や中枢性尿崩症を合併していることも多い。手術療法などの腫瘍学的 (oncologic) 治療を安全に行うためにも、また、治療前後の比較のためにも、術前からの内分泌学的評価が必須である。

ホルモン基礎値としては、遊離サイロキシン (FT_4)、インスリン様成長因子 I (IGF-I)、コルチゾール (朝の採血、および可能なら 24 時間蓄尿) が有用である。下垂体前葉負荷試験では、LHRH と TRH の 2 者を同時負荷して、ゴナドトロピン (黄体化ホルモン LH と卵胞刺激ホルモン FSH) と甲状腺刺激ホルモン (TSH) とプロラクチン (PRL) とを測定する。GH と副腎皮質刺激ホルモン ACTH を評価するために、上記の 2 者にインスリンを加えた 3 者負荷もしばしば行われる。しかし、インスリン負荷は十分な監視が必要で、患児にも負担がかかることから、インスリンの代わりに GHRH と CRH を追加する 4 者負荷も行われる。ただし、GHRH 負荷では、視床下部障害による GH 分泌低下の場合に低下反応がみられないことがある。GHRH の代わりに GHRP-2 を使用すると、視床下部障害による GH 分泌低下も検出できると考えられるが、GHRP-2 負荷試験での小児におけるカットオフは定められていない (経験的には、GHRP-2 への GH の反応は他の負荷試験よりも 4~5 倍高い)。下垂体後葉ホ

ルモン (抗利尿ホルモン ADH) については、多飲多尿がなく副腎機能不全がなければ、早朝尿で十分な尿濃縮 (通常は、尿比重 1.022 以上、尿浸透圧 800 mOsm/kg 以上) を確認することで足りる。尿崩症の疑いがあれば、水制限試験を過剰にならない負荷時間で行い診断する。

術中術後の急性期管理 [2]

術前の評価で ACTH や TSH の分泌不全が認められれば、後述の維持量でヒドロコルチゾン (コートリル®) やレボチロキシナトリウム (チラーヂン S®) を開始しておく。チラーヂン S® は、術後 2~3 日間の休薬は支障がない。GH を急性期に補充すべき必要性は指摘されていない。

手術当日のステロイドカバーには、ACTH 分泌不全のある場合は、当日朝に維持量 (後述するが、ここでは 12 mg/m²) の 3 倍ほどのコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム (ソルコーテフ®) などを静注する。手術当日のうちに、術中から術後に維持量の 10 倍ほどのソルコーテフ®などを 2 回投与する。ACTH 分泌不全が術後に初めて合併する危険があれば、その場合にも術中または直後より同様の補充を行う。患児の術後の全身状態にもよるが、翌日・翌々日は維持量の 10 倍、3~7 日目は 5 倍、8 日目より 2 倍、数週後より維持量の補充を基本として投与する。経口が可能になった時点で、同量のコートリル®内服に置き換えてよい。

尿崩症を伴う場合の水電解質管理はしばしば困難を伴う。術前から尿崩症を合併している場合には、手術当日の朝に、夕方まで有効なはずの量の DDAVP (デスマプレシン®) を点鼻する。通常の輸液をしながら、術中・術後に多尿 (尿崩症の診断基準に用いられる尿量 3,000 ml/m²/day に相当する 125 ml/m²/hr を超える尿量が目安になる) を呈した時点から、筆者らはアルギニン・バゾプレシン (ピトレシン®) 0.3 mU/kg/hr で持続点滴静注を開始している。この量で大部分の症例で尿量が適正化するが、効果が不十分な場合には、ピトレシン®投与速度を 1 hr

¹ 国立成育医療センター第一専門診療部 [連絡先: 横谷 進 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療センター第一専門診療部] (受稿 2007. 10. 2)

ごとに増加する。この方法では、血中アルギニン・バソプレシンは生理的血中濃度までの上昇で働いている。通常量の皮下注・筋注よりも投与量が極めて少ないので、ピトレシン®は10,000倍オーダでの希釈が必要である。生理食塩水を用いて100～200倍ずつの2段階で正確に希釈し、投与速度が調節できるように側管からシリンジポンプで投与する。尿量の目安は、通常に設定した輸液量から不感蒸泄を減じ代謝水を加えた量がゼロバランスのための尿量であるので、その0.7～2倍の範囲に入るようにピトレシン®の投与速度を調節する。もし多尿による負バランスが生じた場合には、5%ブドウ糖の追加輸液により、毎2hr遅れで補充する。この方法により、水分バランスについては安定的に理論通りにコントロールすることが可能である。ただし、この方法による治療中に低ナトリウム血症を来すことが多く、筆者らの例では、中枢性塩喪失症候群であることが確認されている。喪失したナトリウムを、4hrごとに補充して待つことにより、1～4日で自然に回復する。状態が安定してデスマプレシンの点鼻が可能になった時点で、デスマプレシン点鼻による通常の補充療法（後述）に移行する。

長期フォローアップにおける内分泌障害への対応

内分泌障害を予測する

腫瘍そのものや腫瘍に対する手術療法が下垂体機能異常を起こすかどうかは、腫瘍の部位や術式によってある程度予想できる。また、頭部放射線照射も、主に線量によって、下垂体機能異常の合併の有無や時期を予想できる。

下垂体前葉ホルモンのうちで、原因によらずにいちばん障害されやすいのはGHである。放射線照射では、小児には7～15GyでもGH分泌不全が起こることがあり、30～50Gyでは、5年後までに50～100%、10年後までに100%GH分泌不全が起こるといわれている。線量が少ないと発症が年の単位で遅くなり、また、部分的な低下から始まって完全な分泌不全に進行したり、部分的な分泌低下に留まったりすることもある。したがって、長期のフォローアップと、再評価の回復が必要である。

ゴナドトロピンの分泌は、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモンGnRHにより促進される。思春期前はGnRHの脈動的分泌の振幅は小さくコントロールされているが、思春期にはそれが増幅して、それによりゴナドトロピン分泌が増加する。視床下部への傷害の結果（腫瘍による圧迫にしても、放射線療法にしても）、GnRHの分泌が、思春期前にあるべき抑制的コントロールから逸脱して大きくなることにより、ゴナドトロピン分泌が増加し、思春期早発症が引き起こされることがある。放射線照射では、30～50Gyで（女子では18Gy以上でも）

思春期早発症が起こることが珍しくない。それ以上の線量では、むしろ性腺機能不全が起こりやすいが、思春期早発症の後にゴナドトロピン分泌が低下して、最終的に性腺機能低下症になることもある。

TSHとACTHは、30～50Gyでときどき分泌低下が起こるが、10年後までには半数程度の症例で分泌が低下すると考えられる。

プロラクチンは、視床下部からの抑制が解除されると高プロラクチン血症を来すが、臨床的に問題になる（治療が必要になる）ことはほとんどない。

ADHは、頭蓋咽頭腫や胚細胞腫でしばしば分泌が低下して術前から尿崩症を来すが、視床下部・下垂体茎に侵襲が及ぶ手術でも術後に尿崩症の合併は多い。術後の尿崩症は一過性のことがあるが、6カ月以上持続したものは回復しがたい。放射線療法やトルコ鞍内に留まる経蝶形骨洞手術では、尿崩症は起こりにくい。

内分泌障害の早期発見

内分泌障害の合併は、前述のようにだいたい予測可能である。その予測に基づいて、起こり得る内分泌障害を、長期フォローアップの中で積極的に早期発見する努力としくみが必要である。

GH分泌不全は、それが始まったときから成長速度が低下するので、成長曲線を標準成長曲線に記入していけば、成長曲線が横に寝てくることにより早期発見できる。例外として、頭蓋咽頭腫の術後では、約20%の症例にGH分泌不全にもかかわらず成長速度が低下しないことがある（growth without GH）。GH分泌不全では、IGF-Iが低値でありGH分泌刺激試験により確定診断できる。TSH分泌不全による甲状腺機能低下症でも成長速度が低下するが、年1～2回の定期的なFT₄の測定を行っていれば、その低下により、先に気づかれる。

思春期早発症は、二次性徴が通常より早く出現するので、フォローアップにおいては二次性徴に注目していることが大切である。女子では、7歳6カ月以前の乳房発達（乳輪の隆起の始まり）、10歳6カ月以前の初経、男子では、9歳0カ月以前の精巣の腫大（4ml以上）、10歳未満の陰毛発生などが診断の基準に挙げられている。性ホルモン（特にエストロゲン）は骨の成長をもたらすので、思春期早発症では成長スパートを伴うことが多く、成長曲線が早い年齢で立ち上がることも重要な手がかりである。確定診断には、LHRH試験でのLHの高い反応（頂値が10mIU/mlを超える）と性ホルモン（エストロジオールおよびテストステロン）の高値が、必要である。

性腺機能不全は、女子で13歳以上、男子で14歳以上で、二次性徴が発現しないか進行が停止することにより疑われる。思春期年齢でも成長曲線に成長スパートが認められない。LHRH試験では低反応ないし思春期前の反応を

示す。

ACTH 分泌不全による慢性副腎皮質機能不全では、活力がないなどの症状から疑うことができるが、必ずしも明らかでないことがある。慢性副腎機能不全を合併するリスクのある患児では、症状がなくても年1回程度の朝の cortisol 測定が勧められる。確定診断は、24 hr 尿中 cortisol、CRH 試験での ACTH・cortisol の低反応などによるが、判定が困難なこともある。ボーダーラインの低下が認められるときは、間を詰めて再検査を行い、また、身体的ストレス時（上気道炎、下痢など）には急性副腎不全を起こす可能性があるため、後述のように対応の準備が必要である。

内分泌障害の治療 [2, 3]

GH 分泌不全では、成人身長が低くならないように GH 治療を開始するのが原則である。脳腫瘍後の GH 治療に関する大規模な疫学調査では、GH 治療は脳腫瘍の再発を促進しないと報告されている。通常は、脳腫瘍に対する治療後に2年（少なくとも1年）の経過で再発がなければ GH 治療を検討する。理論的には、それより短い期間で GH 治療を開始してもよいが、もともと腫瘍の再発の多い時期をはずした方が、GH 治療が中断されず継続しやすい。

思春期早発症では、二次性徴の進行が本人の人格成熟の上で、または社会生活上に早すぎるか、あるいは、無治療の場合に成人身長が著しく低くなると予測される場合に、LHRH アナログ製剤である酢酸リュープロレリン（リュープリン®）の4週間ごとの注射により治療する。

性腺機能不全では、二次性徴の発現・進行・完成を目標に治療する。女子では、乳房の発育が10歳で開始するのが標準なので、あまり遅れずに12歳の頃には治療を開始できるようにする。通常は、経口薬で結合型エストロゲン（プレマリン® 0.625 mg/錠）を1/10錠、1/5錠、1/2錠、1錠と、6～12カ月ごとに増量する方法が勧められる。これにより、正常児と同様の約2年間で二次性徴が完成し、また、この間に骨成熟が早く進む心配がない（骨成熟が早く進むと、低い成人身長をもたらしやすい）。エストロゲン製剤は経口薬の場合に、肝の一次通過の際に非生理的なエストロゲン作用が肝に働いて、凝固因子の増加を招くなどの好ましくないことも起こすので、その点では経皮吸収剤の方が優れている。エストラジオール経皮吸収剤（エストラダーム M® 0.72 mg/枚）では、1/8枚、1/4枚、1/2枚、1枚（いずれも隔日貼り替え）というように、6～12カ月ごとに増量する方法が良いと考えられる。いずれの方法でも月経がみられるか、または1錠ないし1枚で数カ月が経過したら、黄体ホルモン製剤（プロベラ錠®, ヒスロン錠® など）を併用して周期的に服用する、いわゆる HRT に移行する。これにより月

経が周期的に起こるが、排卵を伴わないので、生殖を目的とする治療にはゴナドトロピン療法など別の方法が必要である。

男子の性腺機能低下症では、二次性徴の開始の標準が11歳なので、あまり遅れずに13歳の頃には治療を開始できるようにする。日本では、注射製剤以外に適切なテストステロン製剤が承認されていないので、エンタート酸テストステロン（エンタルモン・デポー®）を50～75 mg 筋注4週ごと（6～12カ月間）、引き続いて125 mg 3～4週ごと（6～24カ月間）、更に、成人と同じ維持療法125 mg 2～3週ごと、または250 mg 3～4週ごとに移行する。これにより、外陰部は成熟し、勃起・射精の能力も完成する。しかし、ゴナドトロピン分泌能が残っていない限り、精巣は大きくならず精子形成も望めないため、生殖能力の獲得のためにはゴナドトロピン療法などの導入が必要である。リコンビナント FSH 製剤（ゴナールエフ®）と hCG 製剤（プロファシー®）の組合せによるゴナドトロピン療法が、2006年に初めて男子の性腺機能低下症に承認されて在宅自己注射（皮下注）が可能になったので、二次性徴の発現から生殖能力の獲得までを目標に、初めからそれらを用いる方法も選択できるようになった。

甲状腺機能低下症では、維持療法におけるチラーゼン S® の補充量の目安を表1に示した。部分的な低下ではこれより少量で十分なことが多い。適切な用量の決定は、血中 FT₄ が正常範囲で安定していることを目標に行う。TSH は分泌不全のためにコントロールの指標にならない。

慢性副腎皮質機能不全では、表2のようにコートリル® の維持量は 12 mg/m²/day を標準として、分2で朝：昼または朝：夕を 2：1 に分割して服用する。用量が多すぎる

表1 甲状腺ホルモンの補充（維持療法）

チラーゼン S	µg/kg/day 分1
乳児	6～10
幼児	5～7
6～12歳	3～5
13～18歳	2～4

FT₄ を指標に用量調節

表2 副腎皮質ホルモン補充

維持療法
コートリル 12 mg/m ² /day
分2（朝 2/3, 昼 or 夕 1/3）
活力を主な指標に、過量を避ける
身体的ストレス時
発熱・下痢・抜歯などでは、3倍量の服用を指導しておく

と、骨密度低下、肥満、メタボリック症候群などのリスクが増す可能性があるので、活力の低下などの症状がなければ生理的分泌量に近い $8 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を目標に減らしてよい。一方、発熱、下痢、抜歯、登山など身体的ストレス時には、正常児では大量のコルチゾールが分泌されてショックから身体を守っている例にならって、慢性副腎皮質機能不全においてはコートリルを3倍（何倍が適切かは本当にはわからないが、経験的には3倍）服用するように指導する。それでも急性副腎不全の危険は残っているので、必要時に適切な処置が迅速に行われるように筆者は図1のような「緊急医療カード」を携帯してもらっている。

中枢性尿崩症では、デスモプレシン®の1日2回の点鼻で尿量を適切にコントロールできることが多い。しかし、用量の個人差は大きく、体格や完全型/不完全型にもあまり関係ないので、およそ $0.5 \sim 20 \mu\text{g}$ /回の広い範囲で症例ごとに適切な用量を選ぶ必要がある。デスモプレシン®は、用量を多くしても尿浸透圧のピークは一定以上に上昇しないが、尿濃縮作用時間は延長する。したがってデスモプレシン®は、次の点鼻時刻まで尿濃縮がぎりぎり続く量を選ぶことにより、過剰でなくかつ十分な

量を決めることができる。

まとめ

1) リスクに基づいたフォローアップの必要性

既に詳述したように、起こり得る内分泌障害は予測可能である。合併症のリスクに基づいたフォローアップを行い、内分泌障害を早期診断することが重要である。

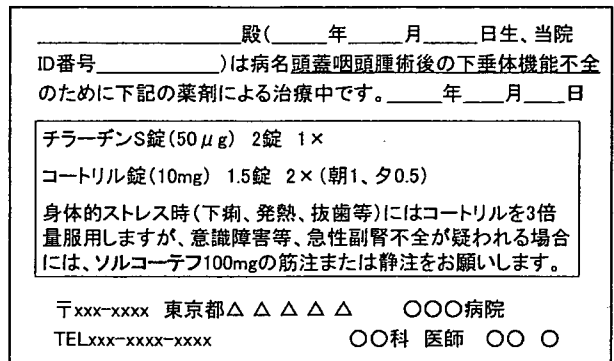


図1 筆者の使用してきた「緊急医療カード」。特に急性副腎不全に備えるために患者さんに携帯してもらっている。

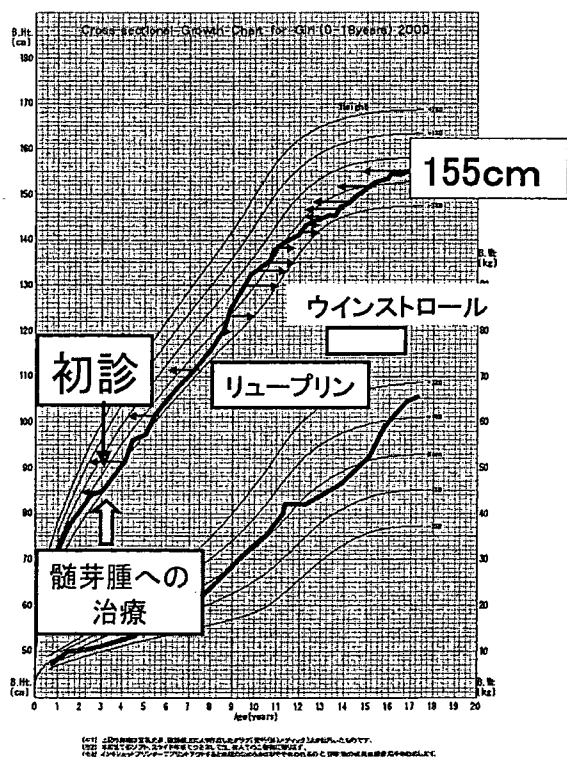
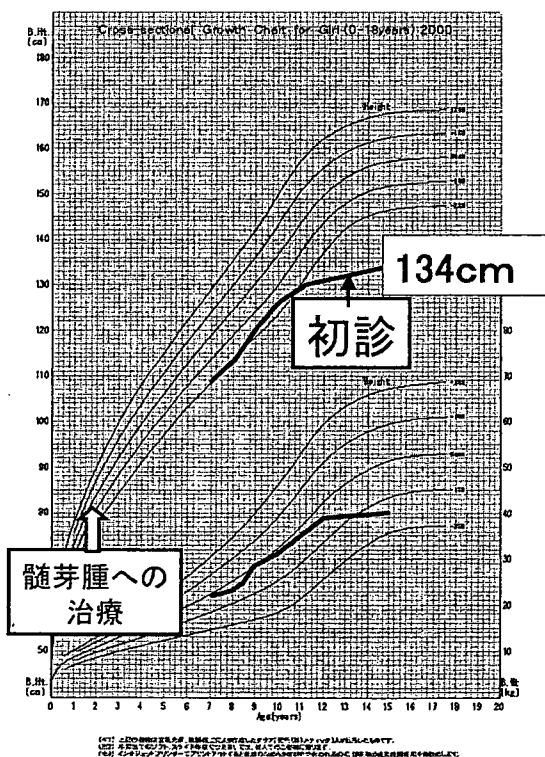


図2 筆者が経験した2例の髄芽腫の成長曲線(女子)。ともに、2歳前後に放射線治療法などを受け、その後に思春期早発症を発症したが、右の例は筆者が初めからフォローして早期から治療を行って身長155cmに達したのに対し、左の例は13歳で筆者を初診したときには既に骨成熟が進んでいたために、治療ができずに身長134cmで停止した。図中の水平の矢印は骨年齢を示す。

2) 小児内分泌科医による早期介入の必要性

リスクが高い場合には、小児内分泌科医がフォローアップに加わり早期介入すること必要である。図2は筆者が経験した2例の髄芽腫の成長曲線である。骨成熟は、待ってくれないし、性成熟にも適当な時期がある。適切な介入には小児内分泌科医の関与が必要である。

3) 全国的なフォローアップ体制の確立の必要性

内分泌障害に限らず多種類の晩期合併症に対応するためには、小児脳腫瘍後のフォローアップについて、脳神経外科医、小児内分泌科医、小児精神科医などが共通の理解を形成してフォローアップ体制を確立することが必要である。全国のすべての脳腫瘍の経験者 (survivor) が

適切な長期的ケアを受けるためには、脳腫瘍患者の登録システムと連携したフォローアップ体制に発展することが望まれる。

文 献

- [1] 藤枝憲二：成長曲線は語る—成長障害をきたす小児疾患一症例と解説。東京，診断と治療社，2005，pp 50-55.
- [2] 田苗綾子，前坂機江，田中敏章，横谷進，立花克彦：専門医による新小児の内分泌疾患の治療。1版。東京，診断と治療社，2007.
- [3] 横谷進：小児思春期における補充療法。日本内分泌学会雑誌，82 (増刊)：53-55，2006.

脳腫瘍の子どもの内分泌障害への対応

横谷 進*

Yokoya Susumu

* 国立成育医療センター第一専門診療部長

要旨: 小児の脳腫瘍では、腫瘍自体、あるいは治療(手術、放射線療法など)の結果、脳下垂体のホルモンの異常をきたすことがしばしばある。腫瘍の種類・部位や治療の内容(特に放射線療法の線量)によって起こりうる下垂体機能異常の内容を推測できるので、その予測に基づいて前向きに成長・性発達をフォローし、内分泌異常を早期診断することが大切である。内分泌異常を合併するリスクのある脳腫瘍では、早期からの小児内分泌科医の関与が望まれる。

Key Words: 脳腫瘍, 脳下垂体, 放射線治療, 成長ホルモン分泌不全性低身長症, 思春期早発症, 性腺機能低下症, 慢性副腎皮質機能不全, 中枢性尿崩症

はじめに

脳腫瘍自体が原因となって内分泌障害が起こることは珍しくない。また、脳腫瘍に対する治療、特に手術療法と放射線療法によっても内分泌障害はしばしば引き起こされる。そうした内分泌障害を積極的に把握し、適切に対応することが重要である。小児は、成長、性発達の途上にあるため、内分泌障害への対応には小児内分泌専門医の関与が欠かせない。

本稿では、小児脳腫瘍に伴う内分泌障害を早期診断し、適切に対応するためのエッセンスを述べる。

I なぜ内分泌障害?

一言でいえば、脳下垂体はホルモンのコントロールセンターである。脳下垂体前葉から分泌されるホルモンに

は、成長ホルモン(growth hormone: GH)、2種類の性腺刺激ホルモン〔ゴナドトロピン(gonadotropin: Gn)、すなわち、黄体化ホルモン(luteinizing hormone: LH)と卵胞刺激ホルモン(follicle-stimulating hormone: FSH)〕、甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone: TSH)、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)、プロラクチン(prolactin: PRL)がある。脳下垂体後葉からは、抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone: ADH)が分泌される。

これらの脳下垂体ホルモンは、その上部の視床下部から分泌されるホルモンなどにより、精密に分泌が調節されている。したがって、視床下部や脳下垂体が直接に巻き込まれるような腫瘍では、内分泌障害が高い率で起こる。これらの腫瘍には、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、星状細胞腫、ランゲルハンス細胞組織球症などが含まれる。

また、視床下部や下垂体の近くの腫瘍では、手術療法

表1 ●視床下部・脳下垂体損傷による内分泌障害

障害されるホルモン	疾患名
成長ホルモン (GH)	成長ホルモン分泌不全性低身長症 (GHD)
性腺刺激ホルモン (Gn)	思春期早発症 (早い年齢での Gn 分泌増加による) 性腺機能低下症 (Gn 分泌低下による)
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	甲状腺機能低下症 (TSH 分泌低下による)
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	慢性副腎皮質機能不全 (ACTH 分泌低下による)
プロラクチン (PRL)	高プロラクチン血症 (PRL 分泌増加による)
抗利尿ホルモン (ADH)	中枢性尿崩症 (ADH 分泌低下による)

の結果として内分泌障害が起こることも珍しくない。頭蓋放射線療法が行われた場合にも、線量によって1～数年後に内分泌障害がしばしば起こる。髄芽腫に対する放射線療法がその例である。

脳下垂体からのホルモン分泌が障害されることによる内分泌疾患を表1にあげた。その他、視床下部障害は時に肥満を引き起こすことも知られていて、頭蓋咽頭腫などの脳腫瘍やその治療の結果として、難治の肥満が起こることが珍しくない。

II 内分泌障害の早期発見

1. 内分泌障害は予測可能である

前述のように、内分泌障害が起こるには理由があり、すべての脳腫瘍でその危険があるわけではない。逆にいえば、内分泌障害は予測可能である。

視床下部、脳下垂体を巻き込んでいる腫瘍では、内分泌障害の可能性を考えて、当初から内分泌学的評価が必要である。また、手術により視床下部、脳下垂体に損傷が加わった可能性があれば、術後の安定した時期に内分泌学的評価をすべきである。放射線療法の場合には、線量によって危険が異なる。GH分泌は最も敏感であり、

7～12Gy (グレイ)でも、成長ホルモン分泌不全性低身長症(growth hormone deficiency; GHD)が起こりうる。30Gyを超えると、10年後には100%にGHDが起こると報告されている。

次に敏感なのはGnで、視床下部からの抑制が解除されることにより、思春期早発症を起こす危険があるが、女子では18～24Gyでも起こりうる。30Gyを超えると、PRL以外のすべての前葉ホルモンの分泌不全の可能性があり、50Gyを超えると、それぞれのホルモンの分泌不全は半数前後の小児で起こってくる。放射線療法による内分泌障害は、年の単位で「じわじわ」起こることも知っておくべきである。

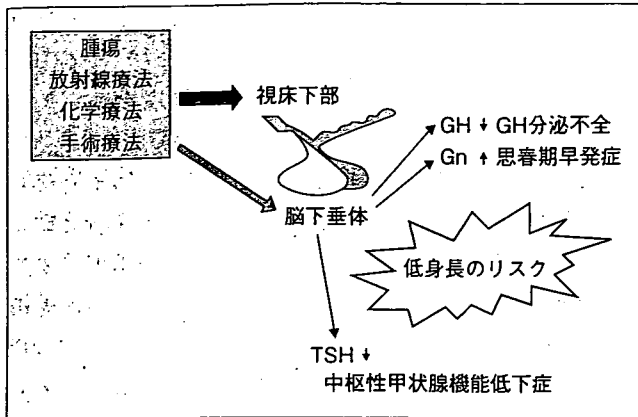
2. 早期診断のためのモニタリング

内分泌障害の危険があれば、それらの早期発見のための前向きなフォローが必要である。それには、成長曲線を描いて成長をモニターすることが大きな助けになる。GHDや甲状腺機能低下症では、成長の早さは遅くなるので、成長曲線は横に寝てくる。一方、思春期早発症では成長スパートが早い年齢で起こるので、逆に成長曲線は早い年齢で立ち上がる。こうした異常を放置すると低身長の成人になってしまう危険が高い(図1)。

性発達の経過観察も重要である。思春期早発症では、通常より早い年齢で性発達が始まり、一方、性腺機能低下症では二次性徴が始まらないか、途中で停止する。高PRL血症の場合に性腺機能低下症として現われる(図2)。

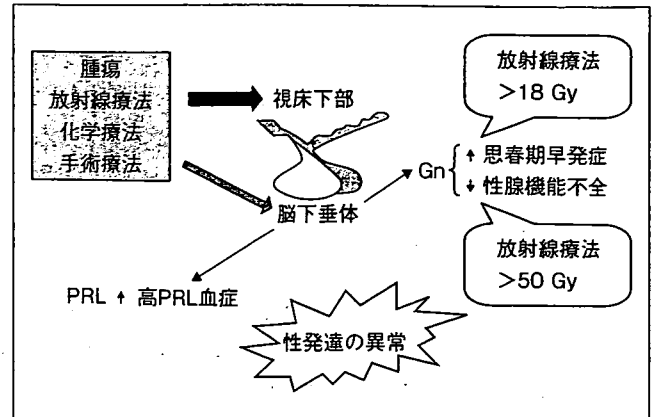
甲状腺機能低下症や慢性副腎機能不全は、症状から必ずしも疑うことができない。その危険があれば、定期的な採血で、遊離サイロキシン(FT4)や朝のコルチゾールを測定することが早期診断の助けになる。

中枢性尿崩症は多飲多尿により疑うことができる。通常、1日の尿量は体表面積1㎡あたり3,000mLを超える。本症では、飲水をしなくても多尿が続くので、睡眠中にも覚醒して排尿するか、大量の夜尿をきたし、深夜ないし早朝には口渇のために強く飲水するのが通例である。ただし、本症に慢性副腎皮質機能不全(未治療)が合併すると、多飲多尿が緩和されることがあるので注意を要する。



(横山進：小児・思春期における補充療法。日内分泌会誌，82(増刊)：53，2006。より引用)

図1 ●間脳下垂体腫瘍に伴う内分泌障害(低身長リスク)



(横山進：小児・思春期における補充療法。日内分泌会誌，82(増刊)：53，2006。より引用)

図2 ●間脳下垂体腫瘍に伴う内分泌障害(性発達の異常リスク)

3. 確定診断の方法

成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD)では、成長速度が低下し(頭蓋咽頭腫などの術後では、GHDにもかかわらず成長速度が低下しないことがあるが)、血中インスリン様成長因子 I (IGF-I)が低下する。確定診断には、インスリン負荷試験などのGH分泌刺激試験(GRF試験は不適切)により、GH分泌の低下を証明する。放射線療法後のGHDでは、徐々にGH分泌が低下するので、初回の検査ではGHDと診断されないこともあり、経過観察しつつGH分泌刺激試験の再検を考慮すべきである。

思春期早発症では、7歳6カ月未満での乳房発達などの早期の二次性徴の発現で強く疑われ、GnRH (LHRH)試験でGnの思春期相当の反応(通常、LHの頂値が10mIU/mLを超える)により確定診断される。性腺機能低下症では、二次性徴の欠如ないし停止で強く疑われ、GnRH試験でGnの低反応により確定診断される。

甲状腺機能低下症は、FT4低値が最も重要な検査所見である。TRH試験においてTSHの反応はさまざまであるが、FT4低値の割に過大反応を示さないことが、TSH分泌低下による本症の特徴である。

慢性副腎皮質機能不全では、朝のコルチゾールが低値であり、24時間蓄尿での尿中コルチゾールや17OHCSが低値を示すことで強く疑われる。CRH試験やインス

リン負荷試験で、ACTHとコルチゾールの反応が低値であることと併せて総合的に診断するが、必ずしも明確に診断できないことがある。

尿崩症は、多飲多尿の症状で強く疑われる。確定診断には水制限試験をはじめに行う。多尿が著しい場合には4時間の水制限で十分である。尿浸透圧が、血漿浸透圧(不完全型の場合には、その2倍)を超えないことが通例である。水制限試験の最終ポイントでの採血で、血漿浸透圧が上昇しているにもかかわらず、血漿ADH(アルギニンバジプレシン、AVPともいう)が低値であることも重要な所見である。心因性多飲との鑑別が必要な場合には、水制限に引き続いてDDAVP(デスマプレシン)を点鼻して、さらに尿浸透圧が上昇することを確認する。

III 内分泌障害への対応

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症(GHD)

診断が確定したら、低身長が著しくならないうちに、GH治療の開始を積極的に検討すべきである。GH治療が脳腫瘍の再発を促進する可能性については、疫学的研究からはほぼ否定されている。ただし、GH治療中の脳腫瘍の再発を避けたいと考えれば、再発の可能性が相対的に高い治療後1年間(できれば2年間)を待ってから、GH治療を開始することが勧められる。GH治療は、週

6～7回の皮下注射によって行われるので、十分なインフォームド・コンセントと在宅自己注射の指導が必要なことは言うまでもない。なお、二次がんについては、放射線療法を行った症例では髄膜腫を発症する危険が低くないので、長期フォローの中でその早期発見は重要である。

2. 思春期早発症

思春期早発症の問題点は、早すぎる二次性徴が患者の人格成熟や社会生活のうえで支障となりうること、および、骨成熟(骨年齢)促進により早期に骨端線閉鎖をきたして、成人身長が低くなる危険である。これらの一方あるいは両方が問題となる場合には、治療の適応となる。Gn 分泌を抑制する薬剤である酢酸リュープロレリン(リュープリン[®])を4週ごとに皮下注射することにより、ほぼ100%二次性徴の進行は停止する。骨成熟も遅らせることができるが、それにより成人身長を改善するには、2年以上といった長期の治療が必要である。治療による大きな副作用はないと考えられる。治療終了後には、二次性徴進行の再開と完成、生殖能力の獲得まで期待できるが、それを見極めること、骨密度の十分な上昇を確認することが必要である。

3. 性腺機能低下症

二次性徴の始まりは、女子では、乳房の発達(乳輪の隆起：Tanner 2°という)が、平均10歳0カ月、男子では、精巣の腫大(4mLを超える：Tanner 2°)が平均11歳0カ月である。これより、2年遅れるとかなり遅いほうになるので、可能ならそうした年齢までに二次性徴が始まることを目標に治療する。

男子では、エナント酸テストステロンデポ剤(エナルモン・デポ[®])を少量から開始し、段階的に増量する。通常は、成人量の1/4ほどに相当する、50～75mgを4週間ごとに投与する。6～12カ月後に125mgに増量し、性成熟や成長(身長伸び)を待って、成人量(125mg/2週間ごと、または250mg/4週間ごと)に増量する。この方法により、陰茎、陰毛、ひげ、男性の体型だけでなく、性欲、射精も十分に成人並みに到達する。

ただし、内因性 Gn (特に FSH) の分泌が残っていない

限り精巣は育たず、精子形成も期待できない。それらを含めて解決するには、Gn を注射する方法(具体的には LH 作用を有する HCG 製剤と FSH 作用を有する製剤を週2～3回皮下注射すること)が必要である。

まず、エナント酸テストステロンで二次性徴を発現させて、将来に生殖能力を希望したときに Gn 注射に切り換えるか、あるいは、はじめから Gn 注射を選択して、これにより二次性徴と生殖能力の両方を獲得するかを選択することができる。なお、後者の Gn 注射については、2006年6月に男子性腺機能低下症への2種類の皮下注射用薬剤が承認され、在宅自己注射により治療することが可能になった。

女子では、結合型エストロゲン(プレマリン[®])内服を少量(通常は1/10錠)で開始して、1/5錠、1/2錠というように、6～12カ月ごとに増量して、1錠(0.625mg)まで増量する。これにより、2年ほどで、すなわち通常の速さで二次性徴が完成する。内服薬の場合には、はじめに肝を通過するときに肝に作用して凝固因子を多くつくらせるなど、いくつかの問題があるため、エストロゲン(エストラジオール)の経皮吸収剤(エストラダーム M[®])の使用も勧められる。成人で2日ごとに1枚を貼り換えるが、この場合には1/8枚で開始して、1/4枚、1/2枚というように増量することが勧められる。

こうしたエストロゲン療法で月経が始まるか、エストロゲンを成人量(プレマリン[®]1錠ないしエストラダーム M[®]1枚)に増量して6カ月ほどが経過した時点で、ホルモン補充療法(HRT)とよばれるエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤の周期的投与法に移行する。これにより、周期的な月経が引き起こされる。ただし、この月経は排卵を伴わないので、挙児を希望する場合には、Gn 治療などを含めた補助生殖医療の助けを必要とする。

4. 甲状腺機能低下症

FT4(または T4)が正常に保たれることを指標に、T4 そのものである甲状腺ホルモン製剤(チラーゼン S[®])を1日1回内服する。おおよその投与量は、幼児5～7 μg/kg/日、6～12歳3～5 μg/kg/日、13歳以上2～4 μg/kg/日である。忘れずに服用してもらい、FT4 でモニターしていれば治療は容易である。

5. 慢性副腎皮質機能不全

主な糖質コルチコイドであるコルチゾールの1日分泌量は $8\text{mg}/\text{m}^2$ ほどであるといわれている。腸管からの吸収効率や、朝の必要量を起床後に遅れて服用してまかなう必要があることなどから、コルチゾールと同じ内服薬(コートリル[®])を少しだけ多めの $12\text{mg}/\text{m}^2$ ほどを1日量とし、朝2、昼または夕1の割合で分割して服用することが多い。活力や午前中の血中コルチゾールの上昇などを指標に投与量を調節するが、理想的な指標はない。

発熱・下痢などを伴う急性疾患、骨折、抜歯、登山などでは、身体的なストレスに対して、通常ではACTH、コルチゾールが大量に分泌されてショックに陥らないように身体を守っている。しかし、こうした防御反応を起こすことができないため、身体的ストレス時には通常の3倍のコートリル[®]を服用するように指導する。さらに、嘔吐で飲めない場合には、緊急に輸液と糖質コルチコイド(ソル・コーテフ[®]100mgなど)の経静脈投与が必須である。本症と確定診断されない場合には日常の補充療法は行わないことが多いが、本症の可能性があれば身体的ストレス時の対応をしたほうが安全である。筆者は、慢性副腎皮質機能不全の患者さんに、具体的な対応を明記した緊急医療カードを渡し、常に携帯するように勧めている。

6. 中枢性尿崩症

原則として、1日2回のDDAVP(デスマプレシン[®])の点鼻で十分に尿量をコントロールできる。尿崩症の完全・不完全や体格と、DDAVP必要量はあまり一致しないので、個々に用量を調整する(通常は、1日量 $0.5\sim 20\mu\text{g}$ の範囲である)。DDAVPは、投与量をいくら多くしても、尿浸透圧はプラトー(天井)に達してそれ以上に上昇しないが、尿濃縮の持続は長くなる。した

がって、DDAVPの用量は尿濃縮の持続時間により(具体的には、次の点鼻時刻にちょうど効果が切れるくらいを目安にして)決定する。

周術期の水電解質管理は時に困難を伴う。DDAVPを使いにくい場合には、抗利尿ホルモンそのものの注射薬(ピトレシン[®])を、10,000倍程度に希釈して、 $0.3\text{mU}/\text{kg}/\text{時}$ ほどの速度で点滴静注すると、生理的な血中ADH濃度で尿量をコントロールできる。

IV まとめ

本稿で述べた内容を要約すると以下の如くである。脳腫瘍の小児の生涯にわたるQOLの向上に、少しでも役立つことを期待したい。

- (1) 小児の脳腫瘍では、それに対する治療の結果も合わさり、高い率で下垂体ホルモンの異常を合併する。
- (2) 脳腫瘍の種類、部位、治療内容により、引き起こされる可能性のある内分泌障害を推測できる。
- (3) 積極的なフォローアップにより、内分泌障害を早期診断できる。
- (4) 合併する内分泌障害には、成長・性発達の視点から計画的に治療法を選択することが必須である(それには、小児内分泌科医の関与が不可欠である)。

●文献●

- 1) 田苗綾子, 前坂機江, 田中敏章, 他・編著: 専門医による新小児内分泌疾患の治療. 診断と治療社, 東京, 2007.
- 2) 藤枝憲二・編: 成長曲線は語る: 成長障害をきたす小児疾患; 症例と解説, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 50-55.
- 3) 横谷進: 小児・思春期における補充療法. 日内分泌会誌, 82(増刊): 53-55, 2006.

GH 分泌不全性低身長症の小児期の GH 治療から 成人期の GH 治療への移行ガイドライン

横谷 進*

はじめに

成長ホルモン (GH) は、小児期において正常な成長に不可欠である。その不足は GH 分泌不全性低身長症 (GHD) として知られ、主として成長の促進を目的として GH の補充療法が行われてきた。GHD の診断と治療については、長い年月の蓄積により確立されたものとなっている (GH Research Society によるガイドラン¹⁾ および厚生労働省研究班による手引き²⁾ 参照)。

一方、GH は多様な代謝作用を有しており、体組成・脂質プロファイル・エネルギー代謝などを正常に保ち、身体活動を支え、心理的な健康状態を維持するために重要な役割を果たしていることが、この 10 数年間で明らかになってきた。これらの作用は一生を通じて必須であり、その不足は成人 GH 分泌不全症 (成人 GHD) と呼ばれる疾患として認知されるとともに、成人 GHD のさまざまな異常は、GH 治療により改善することが知られてきた (GH Research Society と Endocrine Society によるガイドライン^{3,4)} および厚生労働省研究班による手引き⁵⁾ 参照)。成人 GHD に対する GH 治療は、ヨーロッパとアメリカ合衆国

でそれぞれ 1993 年と 1996 年に初めて承認されたのに対し、日本では遅れて 2006 年 4 月に承認された。

小児期の GHD では、GH 治療は成長の完了までに終了するが、こうした症例のうちの少なくとも一部は成人 GHD として治療の適応になると考えられる。成人 GHD をどのように診断し、どのように GH 治療を再開 (ないしは途切れずに治療を継続) すべきなのかは、重要な問題である。未解決の課題がいくつも残されているものの、欧米から移行 (トランジション) に関するガイドラインが公表されている^{4,6)}。これらを参考にしつつ、国内事情を踏まえて、2006 年に日本小児内分泌学会によりガイドラインが作成された⁷⁾。

本稿ではこの日本の移行ガイドライン⁷⁾ について説明し、未解決の問題について議論したい。

1 日本での移行ガイドライン

1) ガイドライン作成の経緯

GHD および成人 GHD に関して、また、そのトランジションに関して診療ガイドラインが上述のように次々に公表された^{1~6)}。2006 年には国内で初めて成人 GHD に対する GH 治療が承認されると同時に、添付文書の改訂が行われた。これらの文書に矛盾することなく、薬事法上の規制を遵守した移行ガイドラインが必要となったため、日本小児内分泌学会では著者を委員長とする成長ホルモン委員会が中心になって、ガイドラインを作成

* 国立成育医療センター第一専門診療部 部長
Susumu Yokoya: Guidelines for transition of pediatric to adult growth hormone (GH) treatment in GH deficiency.
Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Medical Health and Development.

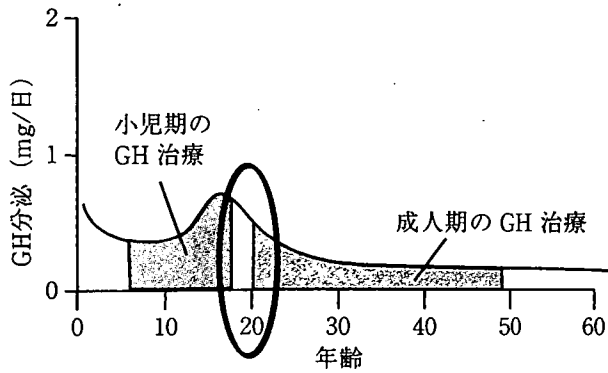


図1 トランジションの時期の特性

生理的に GH・IGF-I の分泌の盛んな時期¹³⁾ に小児期の GH 治療が終了し、成人期の GH 治療が再開されることに、大きな特徴がある。

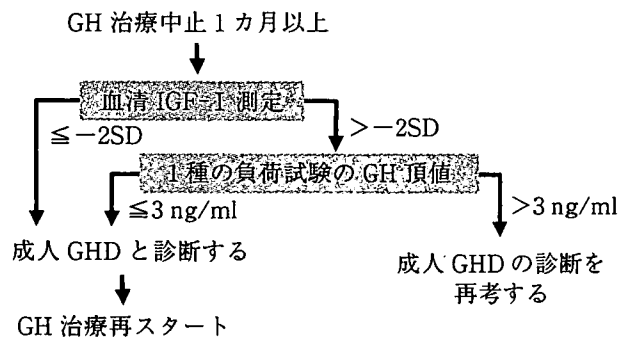


図2 ヨーロッパのガイドラインに見られる、高リスク群のためのフローチャート⁶⁾

した⁷⁾。

2) トランジションの定義

「成長促進を目的とする小児期の GH 治療の終了から成人期の GH 治療の開始まで」を対象として、その期間に起こる「身体的・心理社会的変化」を指して「トランジション」(ガイドラインでは「移行」と同義語として扱っている)と定義した⁷⁾。具体的には、10 歳代後半から 20 歳代前半の数年間を主な対象とした。この時期は、生理的に GH・IGF-I の分泌が多いことが大きな特徴となっており^{8,9)}、ここで小児期の GH 治療が終了してしまうことに重要な意味があると考えられる(図 1)。この年齢では、骨の成長は完了しているが、骨塩量と筋肉量はまだ増加の途上にあることが知られている¹⁰⁾。

表1 高リスク群の定義 (詳しくは文献⁷⁾ 参照)

1. 診断の手引き⁷⁾に基づいて小児期に重症 GHD と診断されている
- and
2. 原疾患として以下のいずれかを有する
 - 1) 遺伝子異常 (GH1, POU1F1 など)
 - 2) 器質的障害
 - 先天性：脳奇形, invisible stalk syndrome
 - 後天性：脳腫瘍, 放射線, 外傷など
 - 3) GH を含めて複数の下垂体ホルモン分泌不全がある

表2 GHD の診断のための GH 頂値のカットオフ値

	カットオフ値 (ng/ml)	
	従来法	リコンビナント GH 法
小児 GHD	10	6
小児 GHD, 重症	5	3
成人 GHD	5	3
成人 GHD, 重症	3	1.8
(GHRP-2 試験に限り)	15	9

国内では、測定法のハーモナイゼーションを目的として、リコンビナント GH を標品とする GH 測定値を用いることになっている。

3) 成人 GH 治療の候補患者とそのグループ分け

移行ガイドラインにおいては、診断の手引き²⁾に基づいて小児期に GHD と診断された患者すべてを、成人 GH 治療の候補患者としている。すなわち、身体計測上の基準を満たすと同時に GHRH 試験と GHRP-2 試験とを除く原則として 2 種以上の GH 分泌刺激試験で GH 頂値が 6 ng/ml 以下であることが小児期に証明されている患者群である。

これらの候補患者のなかで、小児期に重症 GHD (GH 頂値 3 ng/ml 以下) と診断されており、かつ、原疾患として遺伝子異常、器質的障害、多発下垂体ホルモン分泌不全のいずれか 1 つ以上を有する場合には、GH 分泌が回復する可能性がきわめて低いと考えられることから、重症成人 GHD の高リスク群と定義する(表 1)。それ以外の候補患者は低リスク群と定義する。低リスク群

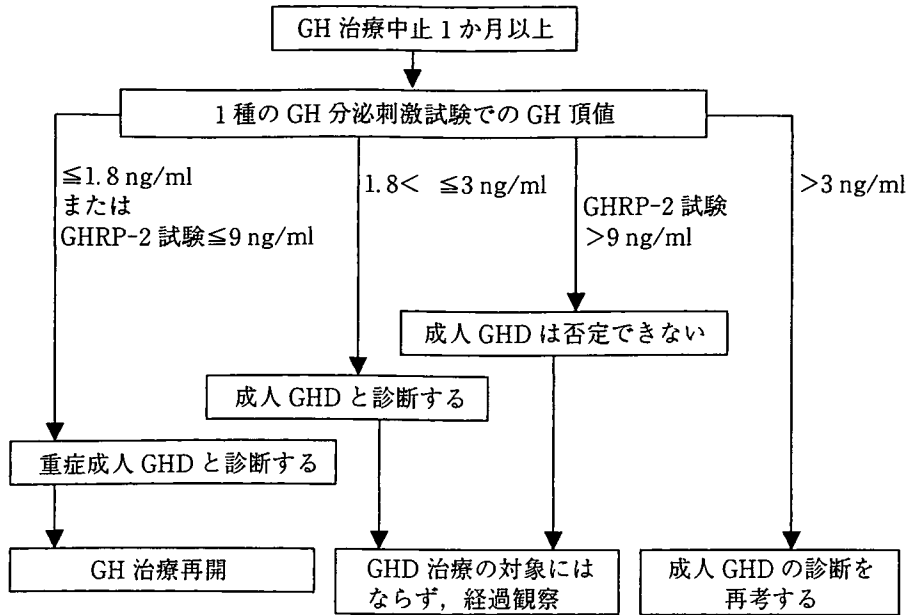


図3 国内で用いる、高リスク群のためのフローチャート⁷⁾

には、小児期に GH 頂値が 3 ng/ml を超えていたが 6 ng/ml 以下であった、いわゆる中等症 GHD も多く含まれている。

なお、本稿で扱う GH 測定値は、2005 年 4 月以降に国内で導入されたリコンビナント GH を校正標品とする測定による値である。それ以前の測定値または国外の多くの測定値では、それらに 0.6 を乗じて得られた値により今回のガイドラインで挙げたカットオフ値と比較することができる。さまざまなカットオフ値があるため分かりにくくなっているため、表 2 にそれらをまとめた。

4) 成人 GH 治療の適応患者の選定

はじめに、高リスク群での GH 治療適応患者の選定方法について述べる。European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) のガイドラインの骨格を図 2 に示した。GH 治療を 1 カ月以上中断した状態で血清 IGF-I を測定し、それが -2 SD 以下であれば成人 GHD と診断し、GH 治療が再開できるようになっている。また、IGF-I が -2 SD を超えた場合にも 1 種類の GH 分泌刺激試験で GH 頂値が 3 ng/ml 以下であれば（「重症」成人 GHD に限らず）、GH 治療が再開される。しかし、国内では 2006 年 4 月に改訂された GH 製

剤の添付文書により、「重症」成人 GHD のみが GH 治療の対象となること、また、「小児期に重症 GHD と診断されているものでも、本治療の開始前に再度 GH 分泌刺激試験を行い、GHD であることを確認すること」と、明記されている。したがって国内では IGF-I のみでは適応判定ができず、また、GH 分泌刺激試験における頂値は 1.8 ng/ml 以下であることが要求されることになる。さらに、主に国内で開発された GHRP-2 試験は、他の検査法と比べて「重症」成人 GHD のカットオフ値が大きく異なり、また、重症に限らない成人 GHD の診断のためのカットオフ値が定められていないことも、フローチャートに反映させる必要があった。これらの点を盛りこんで作成されたのが、高リスク群を対象とするフローチャートである（図 3）。すなわち、1 カ月以上の GH 治療の中断後、1 種類の GH 分泌刺激試験を行う。重症成人 GHD のカットオフ値以下であれば GH 治療の適応になるが、成人 GHD であっても重症成人 GHD の基準を満たさなければ、薬事法上の規制により現時点では GH 治療の対象にならない。しかし、GH 治療の適応基準を満たさない場合でも高リスク群はフォローアップすべきであ

る。放射線療法後などでは、年の単位の遅れで重症成人GHDに進行することが珍しくない¹¹⁾。

一方、低リスク群では、ESPEのガイドライン⁶⁾の骨格を図4に示す。ここでは1種類のGH分泌刺激試験が必要とされているが、血清IGF-Iも重視されてGH分泌刺激試験と同等の重みづけで判定に用いられている。しかし、小児期にGHDと診断されたグループのなかには思春期遅発に伴う一過性のGH分泌不全が含まれるなどGHDの永続性や程度がさまざまであるため、成人GHDの診断には慎重な再評価が要求される。また、血清IGF-I値は、中等症GHDで広い分布を示し、基準値下限を下回る値を示すことも珍

しくないことから⁸⁾、GH分泌刺激試験1種類と血清IGF-Iの組み合わせで成人GHDの診断を行うことには不安が残る。このため、国内ガイドラインでは、2種類のGH分泌刺激試験を必須とするフローチャートを作成した(図5)⁷⁾。このフローチャートでは、まず1種類のGH分泌刺激試験を行い、必要な場合にもう1種類のGH分泌刺激試験を追加する流れを記載した。

5) 成人GH治療の開始とモニタリング

国内のガイドライン⁷⁾では、ESPEのガイドライン⁶⁾を踏襲して、1カ月以上のGH中断期間において再評価するが、長い中断はなるべく避けるように勧められている。GH治療の初期では3 μ g/kg/dayであり、症状の改善・消失とIGF-Iの正常範囲内での変動を指標としてGH用量を適正化することが推奨されている。これは、国内で行われた臨床試験¹²⁾およびGH製剤添付文書に従って定められたものである。初期量の少なさは浮腫などの副作用の防止に有用と考えられる。しかしESPEでは0.2~0.5 mg/day、Endocrine Societyでは0.4~0.5 mg/dayの初期量が勧められている^{4,6)}。また、最大量についてもGrowth Hormone Research Societyの成人GHDに関するガイドラ

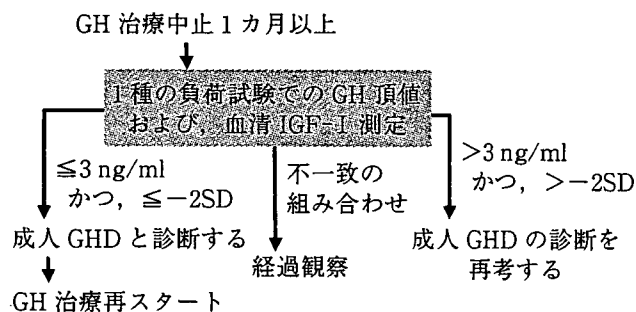


図4 ヨーロッパのガイドラインに見られる、低リスク群のためのフローチャート⁶⁾

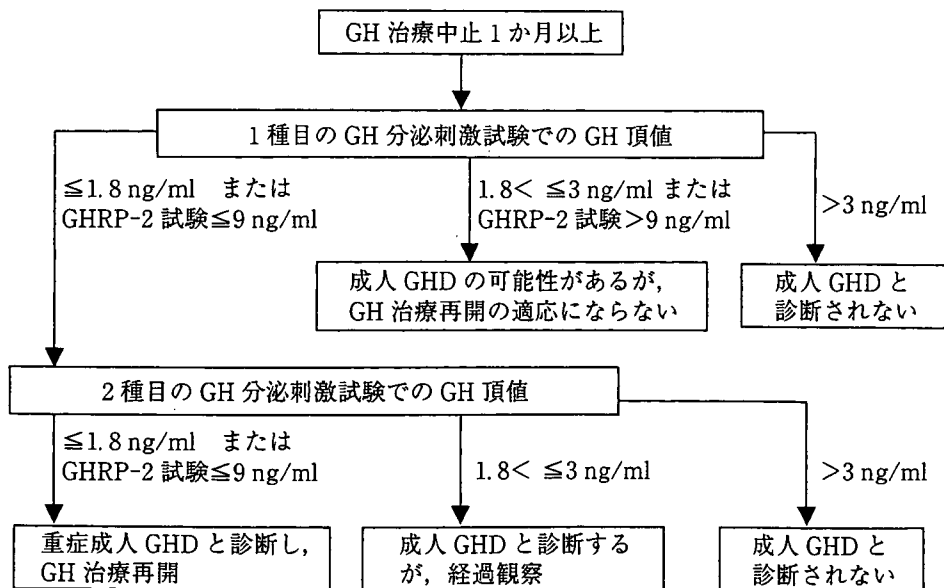


図5 国内で用いる、低リスク群のためのフローチャート⁷⁾

インでは1 mg/day を超えることは珍しいと記載しており³⁾、国内では薬事法上の制限で1 mg/day を超えてはならないことになっているが、ESPE のトランジションに関するガイドラインでは2 mg/day が最大量として提示されている。

2 未解決の問題

1) 治療対象は重症 GHD に限られるべきか

成人 GHD の概念は、GH 分泌が極めて少ない重症成人 GHD を中心にして確立した。1998 年 Growth Hormone Research Society のコンセンサスにおいても、インスリン負荷試験における GH 頂値が 3 ng/ml (繰り返しになるが、本論文ではリコンビナント GH による測定値にすべて変換して示している) 以下を成人 GHD というようにあいまいに記載する一方で、1.8 ng/ml 以下を重症成人 GHD として定義している³⁾。しかし、世界的な傾向を見ると、GH 治療の適応は重症成人 GHD に限らず、成人 GHD に広げられてきているように思われる。実際、2006 年の Endocrine Society のガイドラインでは、インスリン、GHRH・アルギニン、アルギニン負荷におけるそれぞれのカットオフ値 3.1, 2.5, 0.8 ng/ml を提示して、成人 GHD の診断と成人 GH 治療適応の基準を区別しない立場をとっている。このように、成人 GHD に対する GH 治療は、重症に限らずに考慮されるようになってきている。

とくにトランジション年齢について言えば、GH 頂値の基準を重症成人 GHD の基準 (1.8 ng/ml 以下) に押しとどめることは、ESPE のガイドラインによると“too conservative”と言われる⁷⁾。図 1 に示したように GH 分泌は生理的に高い時期であり¹³⁾、IGF-I も高値を持続している^{8, 9)}。このため成人に対して単一のカットオフ値で成人 GHD を定義しようとすれば、若年成人には条件が厳しすぎて、極めて著しい分泌不全の症例しか診断できない可能性がある。大量の GH が分泌されることを背景にして骨塩量と筋肉量の増加が続くことを考慮すれば、成人全般の、しかも「重症」

の診断のためのカットオフ値をトランジション年齢に用いることには疑問が残る。国内の薬事法上の規制には従わざるをえないが、この点についてデータを蓄積すること、個人ベースで治療の妥当性を判断してゆくことが望まれる。

2) 血清 IGF-I の診断上の位置づけをどうすべきか

高リスク群は、もともと永続的な GHD である可能性が極めて高いグループであるので、血清 IGF-I が低値であれば、成人 GH 治療の適応とすることは合理的と考えられる。トランジション年齢では、重症成人 GHD と診断された日本の症例の IGF-I は、200 ng/ml を超えることがほとんどなく、大部分が基準範囲を下回っていた⁹⁾。国内で最初に行われた臨床試験では、小児期発症重症成人 GHD の IGF-I 値は 38 例中 34 例 (89%) で 100 ng/ml を下回っていた。100 ng/ml は、この年齢層での IGF-I の基準値下限におよそ相当する。したがって、ESPE のガイドラインにも述べられている年齢別 IGF-I 値の「-2 SD 以下」は、妥当なカットオフ値と推測される。国内では、IGF-I をもって GH 分泌刺激試験に代えることはできないが、IGF-I は GH 治療適応の可能性を知る上で、有用な指標であることは間違いない。ただし、トランジション年齢の時期でも年齢とともに IGF-I が大きく変化することから、年齢別の IGF-I 基準値の確立が待たれる。

3) トランジションにおける GH 治療は、一時中断かシームレスか

GH 分泌が盛んなはずの年齢¹³⁾で、成長の完了に伴って小児期の GH 治療は終了する。この年齢では正常の骨塩量・筋肉量の増加¹⁰⁾を達成するために GH 治療の中断は不利益をもたらす可能性があるが、GH 治療を継続するとそれを防げうることが示唆されている¹⁴⁾。しかし、1年間あるいは2年間の中断では GH 治療を続けた場合と差がないという報告もある^{15, 16)}。GH 治療の中断がもたらす不利益の有無とそれへの中断期間の寄与、シームレスな治療の有用性など、十分に解明され

ていない。

成人 GHD としての GH 治療が基本的に生涯にわたる治療であることを考えると、GH 治療の 1 カ月以上の中断を経ても GH 分泌を再評価することは原則的に必要と考えられる。幸か不幸か、その中断期間により GH 作用の down regulation が解除されるので、小児量に比べれば比較的少ない GH で IGF-I が正常化するようである。その結果、おそらく年齢相当の平均的な GH 分泌量を下回った用量で維持療法が行われる可能性が高い。それが適切なのかどうか、何を指標にこの時期の GH 用量を決めるべきなのか、今後の検討が待たれる。

GH 治療は、小児と成人で別々に確立されてきた。小児期発症 GHD のトランジションの問題は、小児内分泌科医にとっても、成人内分泌科医にとっても、“adolescent GHD” とでも言えるべき未知の領域であり、双方の密な連携が診療面でも研究面でも重要である。

4) 医療費の問題

小児期の GH 治療は、ほとんどの場合に小児慢性特定疾患の適用を受けられるので、自己負担額の上限は外来通院で月に 5,750 円である。しかし、成長促進を目的としない治療は、健康保険が適用されるものの、3 割負担が原則になっている。現在の GH 製剤の薬価や在宅自己注射管理料などが

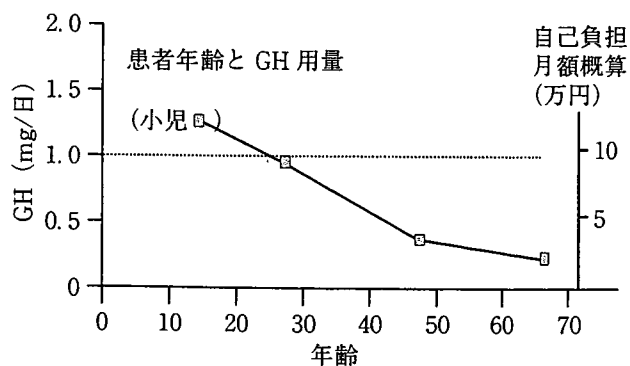


図 6 年齢別の典型的な GH 用量¹⁷⁾ に対応する日本での治療費 (自己負担月額) の概算
ただし、平均的な GH 用量は日本ではこれより少ない。

ら計算される自己負担額は、たいへん大ざっぱに言って 1 日注射量 1 mg あたり 1 カ月 10 万円である (図 6)。図 6 では 20 歳代で約 1 mg の用量が用いられることになっているが、日本ではそれほど多くなく、0.5 mg/日くらいのことが多い。それでも医療費の自己負担額は 1 カ月 5 万円ほどになる。高額医療費が適用されるかどうかの境界に近い自己負担額であるので、高額療養費制度が利用できても、あまり多くの金額は戻らない。こうした額の治療費を支払えないトランジション世代はかなり多く、著者の経験でもしばしば GH 治療が見送られている。自己負担額がせめて半分にならないと多くの適応患者が治療を受けられるようにならないだろう。ガイドラインの末尾にも書かれているように、こうした状況に対して何らかの医療費助成制度が望まれる⁷⁾。

おわりに

近年、さまざまな内分泌疾患のトランジションの問題が取り上げられている。その中で、GHD はトランジションの年齢自体が生理的な大きな変化の時期に重なっており、小児期のケアから成人期のケアへの間隙ができてしまうことにより、将来に及ぶ大きな問題を残す可能性がある。体組成、糖・脂質代謝、心血管系疾患へのリスク、心理的成熟など、さまざまな角度からの検討が必要と考えられる。それにより最も有効な治療法が確立されるとともに、小児内分泌科医と成人内分泌科医の連携が推進されること、また、医療費自己負担の軽減がはかれることを期待したい。

文 献

- 1) GH Research Society : J. Clin. Endocrinol. Metab., 85 : 3990, 2000.
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成 17 年改訂).
- 3) GH Research Society : J. Clin. Endocrinol. Metab., 83 : 379, 1998.
- 4) Molitch, M. E., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab.,

- 91 : 1621, 2006.
- 5) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」. 成人 GH 分泌不全症の診断と治療の手引き (平成 17 年改訂).
- 6) Clayton, P., E., et al. : Eur. J. Endocrinol., 152 : 165, 2005.
- 7) 横谷 進, 他 : 日本小児科学会雑誌, 110 : 1475, 2006.
- 8) 藤枝憲二, 他 : ホと臨床, 44 : 1229, 1996.
- 9) 島津 章, 他 : ホと臨床, 44 : 1129, 1996.
- 10) Hogler, W., et al. : J. Pediatr., 143 : 81, 2003.
- 11) Darzy, K. H., et al. : Horm. Res., 59(Suppl 1) : 1, 2003.
- 12) Chihara, K., et al. : Eur. J. Endocrinol., 151 : 343, 2004.
- 13) Iranmanesh, A., et al. : J. Clin. Endocrinol., 73 : 1081, 1991.
- 14) Carroll, P. V., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 89 : 3890, 2004.
- 15) Vahl, N., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 85 : 1874, 2000.
- 16) Mauras, N., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 90 : 3946, 2005.
- 17) Jorgensen, J. O., et al. : Treat. Endocrinol., 1 : 229, 2002.
-

特集

放射線治療に伴う晩期有害事象

放射線誘発がん

正木 英一^{*1}

Second Malignant Neoplasms after Megavoltage Radiation: Masaki H^{*1} (^{*1}Department of Radiology, National Center for Child Health and Development)

Because survival rates among childhood cancer patients are increasing nowadays, the risk of second malignant neoplasms (SMNs) is important in patients treated with megavoltage radiotherapy.

I investigated many articles about SMNs, and identified the risk of SMNs. The standardized incidence ratio (SIR) of SMNs was 5.2%~6.38%, and the cumulative estimated incidence developing SMNs was 1.0%~13% at 30 years.

The long time surveillance is needed for children treated with radiotherapy in Japan.

Key words: Second Malignant Neoplasms, Radiation therapy, Childhood cancer

Jpn J Cancer Clin 53(5): 331~336, 2007

はじめに

悪性腫瘍の治療に電離放射線である X 線を用いているが、この生物作用である DNA 二重鎖切断が腫瘍細胞の分裂死をもたらすことを利用しているのである。これは周囲の組織、細胞に同様の生物作用をもたらし、究極的には放射線誘発がんの発生を招来せしめているわけである。最近の放射線生物学の考えでは、放射線の影響は DNA 修復システム、放射線感受性の変化等の結果、さらに線量や線量率によっても影響は違っており、また放射線発がんのメカニズムは、LNT 仮説の比較的単純なモデルでは説明できず、細胞間の相互作用が関係すると考えられている。

近年、悪性腫瘍に取り組む手段として集学的治療が、特に小児がんにおいて用いられている。これは腫瘍進展あるいは転移傾向を把握したうえで治療戦略を考えることで、stage 4 であろうとも治癒を目指す治療戦略、即ち腫瘍生検後その腫瘍に

適した化学療法を行い、腫瘍縮小および転移巣の画像上の完全寛解を得た上で二次的切除(全摘術)を行い、術後照射の後に幹細胞移植療法を試みるなどの治療法である。この戦略により小児がんの治癒が認められるようになり、長期生存例が増加してきていることにより治療による誘発がん(二次がん)が目立つようになり、結果として誘発がんが増加してきていると思われる。小児がん治療において化学療法が主体となっている現在、放射線誘発がんと化学療法誘発がんとの区別が難しくなっているのが事実である。

放射線誘発がんとしては、Cahan による放射線誘発がん基準¹⁾を用いるのが適している。

1. 放射線治療の既往があること
2. 発生母地に顕微鏡的にも放射線学的にも腫瘍が存在しないこと
3. 長い無症状期間があること
4. 組織学的に新しい病変であることが証明できること

誘発がんと初発がんとの関係、およびその発生因子をみると性別では女性において誘発がんリスクが高い。これらは、放射線感受性が高い甲状腺、乳腺において、誘発がんとして発生する乳が

*1 国立成育医療センター放射線診療部