

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、デスマプレシン®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。デスマプレシン®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。したがってデスマプレシン®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。

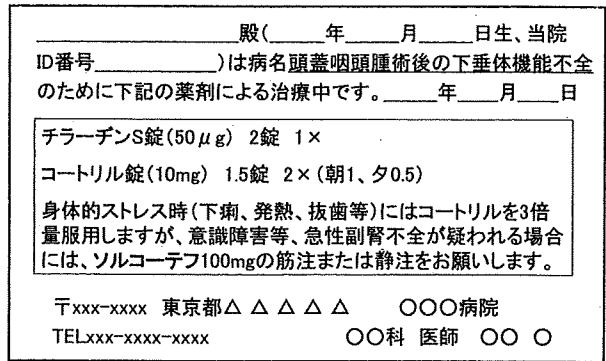


図1 筆者の使用してきた「緊急医療カード」。特に急性副腎不全に備えるために患者さんに携帯してもらっている。

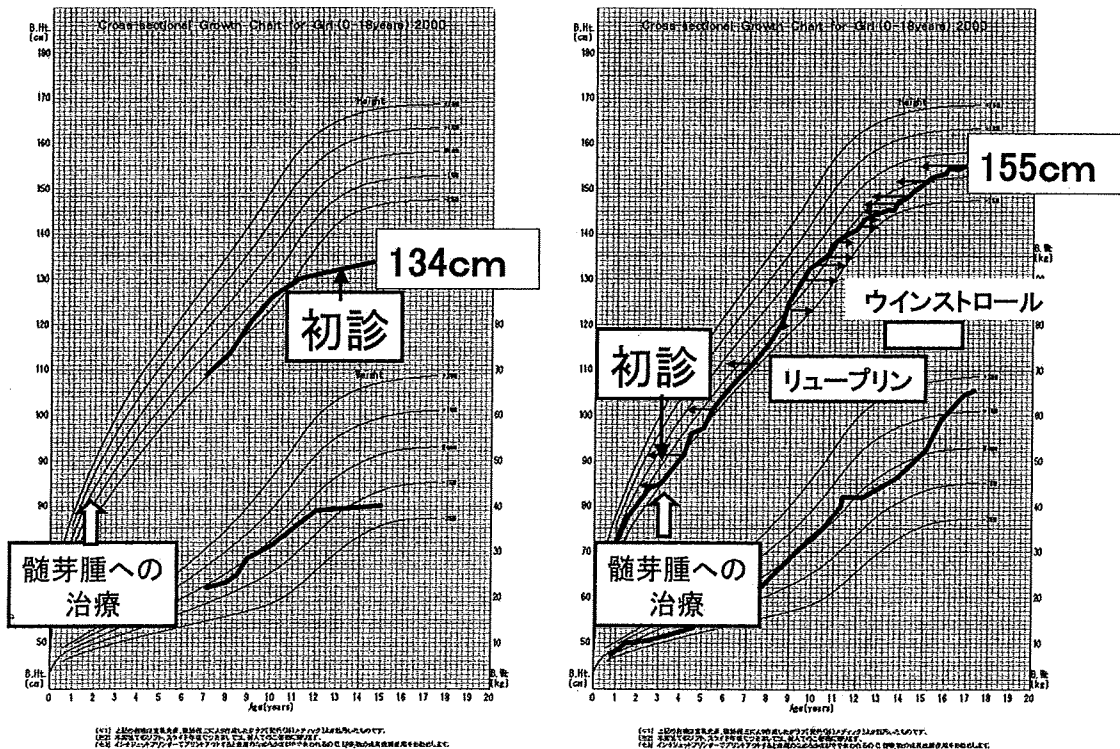


図2 筆者が経験した2例の髄芽腫の成長曲線(女子)。ともに、2歳前後に放射線治療法などを受け、その後に思春期早発症を発症したが、右の例は筆者が初めからフォローして早期から治療を行って身長155cmに達したのに対し、左の例は13歳で筆者を初診したときには既に骨成熟が進んでいたために、治療ができずに身長134cmで停止した。図中の水平の矢印は骨年齢を示す。

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—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。

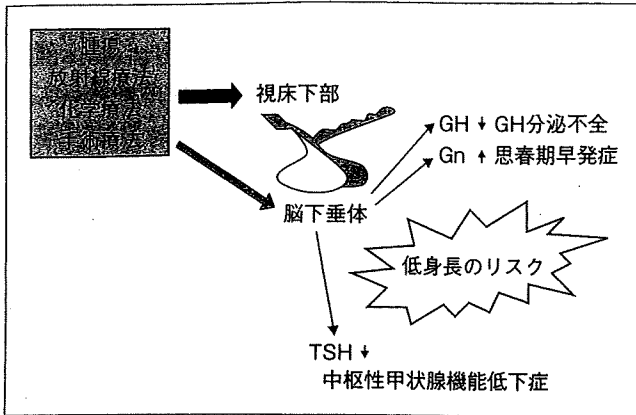
2. 早期診断のためのモニタリング

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)。

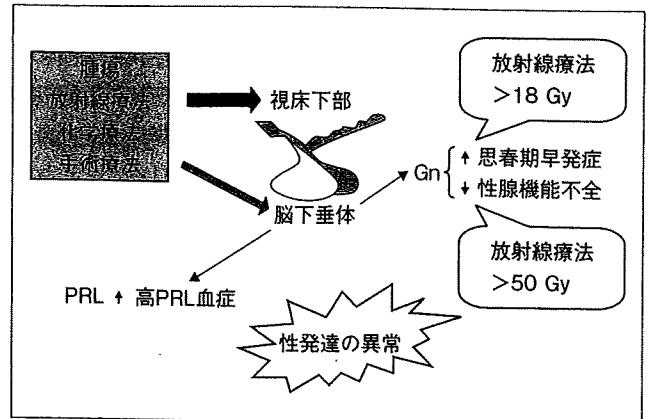
甲状腺機能低下症や慢性副腎機能不全は、症状から必ずしも疑うことができない。その危険があれば、定期的な採血で、遊離サイロキシシン(FT4)や朝のコルチゾールを測定することが早期診断の助けになる。

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(低身長のリスク)



(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(性発達の異常のリスク)

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(アルギニンバズプレシン、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はないので、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(4 mL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(エンルモン・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、妊娠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(チラーゲン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 mg/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 mg/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 mU/kg /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せ、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.

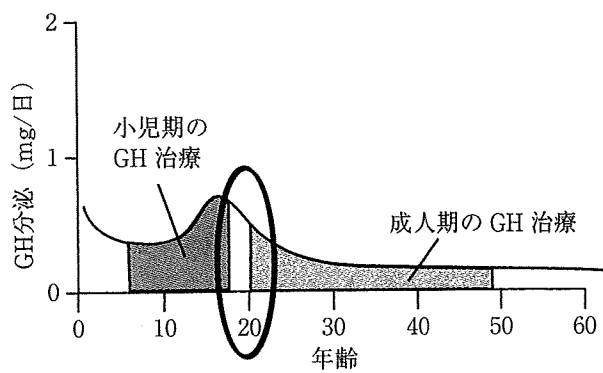


図1 トランジションの時期の特性

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。

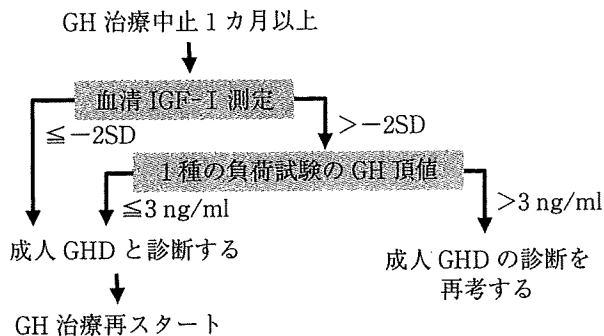


図2 ヨーロッパのガイドラインに見られる, 高リスク群のためのフローチャート⁶⁾

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ともに 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

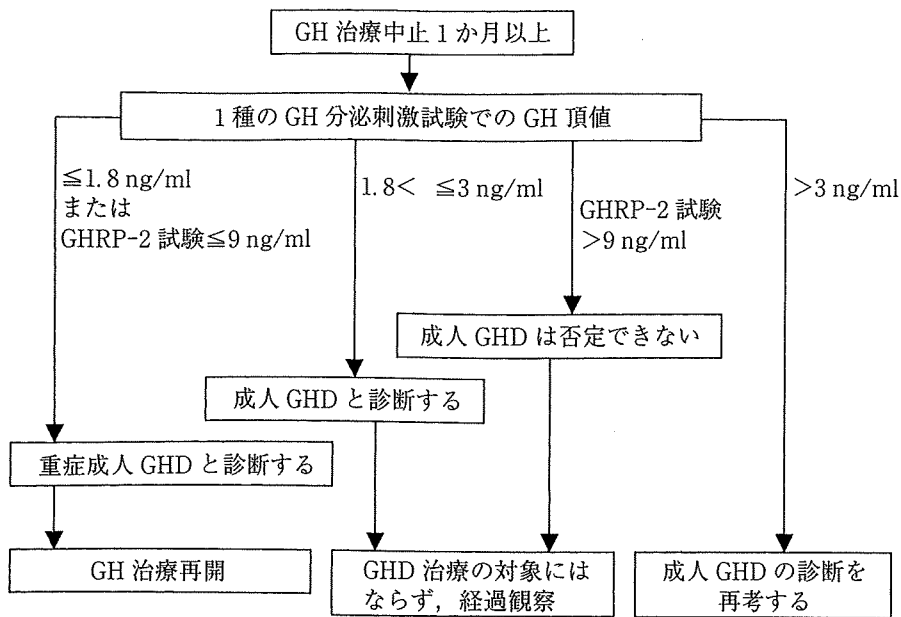


図3 国内で用いる、高リスク群のためのフローチャート⁷⁾

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りコンビナント 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

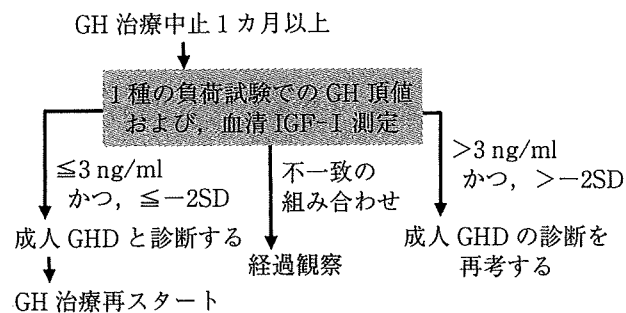


図 4 ヨーロッパのガイドラインに見られる、低リスク群のためのフローチャート⁶⁾

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 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $0.2 \sim 0.5 \text{ mg}/\text{day}$ 、Endocrine Society では $0.4 \sim 0.5 \text{ mg}/\text{day}$ 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

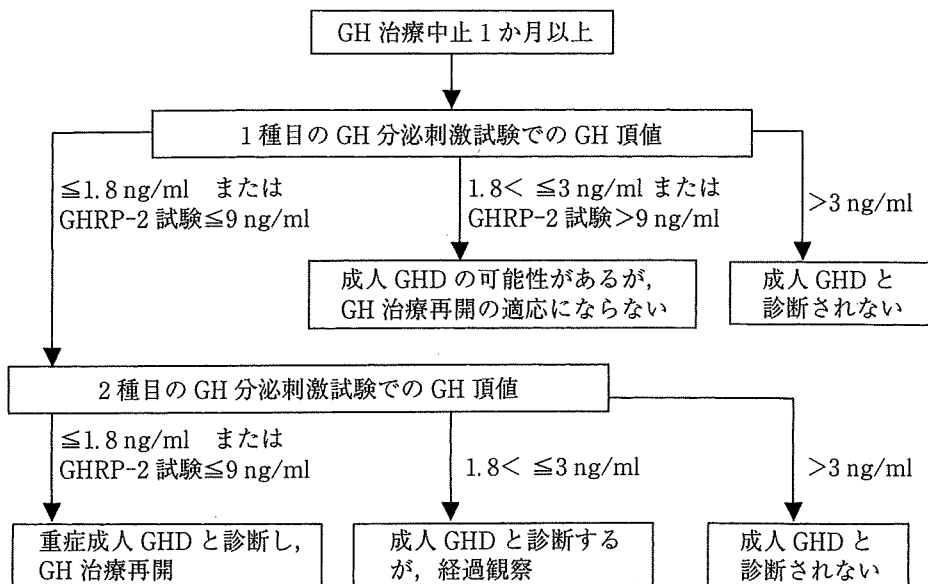


図 5 国内で用いる、低リスク群のためのフローチャート⁷⁾

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 を定義しようとするれば、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

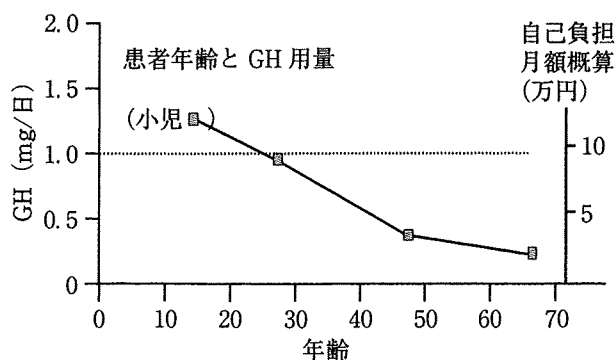


図 6 年齢別の典型的な GH 用量¹⁷⁾ に対応する日本での治療費 (自己負担月額) の概算
ただし、平均的な GH 用量は日本ではこれより少ない。

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 (*1Department 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巢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

表1 二次がんと初発がんとの関係(文献2を改変)

二次がん	初発がん	潜伏期(中央値)	危険因子
乳がん	ホジキン病 骨腫瘍 軟部肉腫 急性リンパ性白血病 脳腫瘍 ウイルス腫瘍 非ホジキンリンパ腫	15~20年	放射線 女性
脳腫瘍	急性リンパ性白血病 脳腫瘍 ホジキン病	9~10年	放射線 若年者
骨髄異型性症候群と急性骨髄性白血病	急性リンパ性白血病 ホジキン病 骨腫瘍	3~5年	トポイソメラーゼII阻害剤 アルキル化剤
甲状腺がん	急性リンパ性白血病 ホジキン病 神経芽腫 軟部肉腫 骨腫瘍 非ホジキンリンパ腫	13~15年	放射線 若年者 女性
骨腫瘍	網膜芽腫(遺伝性) 他の骨腫瘍 ユーイング肉腫 急性リンパ性白血病	9~10年	放射線 アルキル化剤 脾摘
軟部肉腫	網膜芽腫(遺伝性) 軟部肉腫 ホジキン病 ウイルス腫瘍 骨腫瘍 急性リンパ性白血病	10~11年	放射線 若年者 アントラサイクリン系薬剤

ん、甲状腺がんが女性に多いことによる。また、放射線治療による誘発がんとしては、幼児期に放射線治療を受けていること、放射線線量の増加に伴い、さらにフォローアップ期間が長いほど誘発がんが増加している。放射線誘発がんとしてホジキン病から乳がん、ホジキン病・急性リンパ性白血病から甲状腺がん、ホジキン病から肺がん、脳腫瘍・急性リンパ性白血病から脳腫瘍、網膜芽腫から骨肉腫が発生することは有名である(表1)²⁾。

しかし、注意しなければならないのが遺伝子異常をもたらす疾患である。両側性網膜芽腫では染色体異常(13q-14 deletion)が認められ、がん抑制遺伝子RB gene 遺伝子変異のため治療後の誘発がんが非常に多く認められ³⁾、診断から50

年累積発生率は、放射線照射を受けなかった患者では26%、放射線照射を受けた患者では58%である⁴⁾。がん抑制遺伝子p53 遺伝子の変異が原因で起こる誘発がんもある。Li-Fraumeni 症候群(リ・フラウメニ症候群)が有名で、その家系内に脳腫瘍、乳がん、白血病、肉腫、小児がんなどの様々な悪性腫瘍が多発する稀な遺伝疾患である。また、神経線維腫症1型(NF-1)はNF1 遺伝子(がん抑制遺伝子)異常を伴うために脳神経系に腫瘍が発生しやすい遺伝性疾患であり、これらの遺伝子異常は誘発がんの検討からは外すべきと考えられている。

1. 放射線単独治療による影響

放射線誘発がんの最初の報告は、レントゲンによるX線発見6年後に、4年間レントゲン管を扱っていた33歳の技術者の手にできた皮膚扁平上皮がんであった。その後、放射線誘発がんは放射線治療、広島・長崎の原爆などから様々な報告がある。そのなかで、小児放射線被曝で常に問題となっているものに甲状腺がんの発生がある。これに関しては非常に少ない線量140cGyから2600cGy（平均512cGy）の線量で発生しており⁵⁾、最近ではチェルノブイリ原子炉事故においても問題になっている。

われわれが放射線治療で用いている超高圧X線治療装置に至る前には深部X線治療装置が使用されていた時代があった。Bostonグループでの深部X線治療による小児放射線治療患者の調査では悪性腫瘍発生リスク17%と高いものであった⁶⁾。

本邦における放射線治療の歴史からみて、この深部X線治療装置を用いた時期は短く、コバルト60遠隔治療装置から超高圧X線治療装置（リニアック）に移行している。その時期、1979年、1984年の2回の全国アンケート調査「良性疾患の放射線治療後における発がん」では、良性疾患の放射線治療後における誘発がん症例236例が集計された。潜伏期間は2~63年、平均28.9年であり、発生した食道がん・下咽頭がんなどでは平均30年以上の長い潜伏期間を有していた。1955年以前に放射線治療を受けていた群では放射線誘発がん発生頻度は平均1.9%であるが、1956年以降の放射線治療群では0.1~0.4%と低い⁷⁾。しかし、このリスク評価は母数を放射線治療総数としているため、統計学的には低い評価を行っていると考えられる。

また同じく、1979年、1984年の2回の全国アンケート調査による「悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん」調査では、248例が集計された。この248例中147例が放射線誘発がんの定義「被照射組織より新たに発生したがんであり、第二のがん病理組織像と発生臓器がともに第一が

んとは明らかに異なっているもの」に合致するものである。発生した白血病（23例）の潜伏期は0.5年~14年、平均5.7年であり、固形がんでは5~35年、平均15.0年であった。発生頻度の母数を照射患者数とすると1955年以前の照射群では0.50%、1956年以降の照射群では0.06~0.22%と低くなっている。しかし、母数を5年生存者数とすると1955年以前では1.57%、1956年以降では0.15~0.64%となる⁸⁾。この推定値においてもまだ生命表、期待値などを用いていないために統計学的には低い評価を行っていると考えられる。

2. 放射線療法、化学療法併用による影響

まず、化学療法による誘発がんについて考えてみたい。小児悪性リンパ腫は化学療法が主体であり、放射線治療は低線量で良いとされている。発がん性を小児ホジキン病のみで見ると、6回のMOPP治療による二次白血病が5.5%に認められ、これは放射線治療による固形腫瘍発生⁹⁾の22倍の危険性である。また、突然変異頻度（glycophorin A mutation assay）は、治療前と放射線治療群はコントロール群と変わらなかったが、化学療法群において著明に増加していた¹⁰⁾。これら化学療法剤による誘発がんは、アルキル化剤、トポイソメラーゼII阻害剤などによるものが有名で、これらはDNA二重鎖切断などを起こすもので、その結果として染色体損傷が起こりがん抑制遺伝子の欠失、がん遺伝子の活性化などを引き起こすためと考えられている。

小児がん長期フォローアップにおいて放射線治療、化学療法のデータが取れているミネソタ大学病院単一施設の報告がある。1953年~1975年、University of Minnesota Hospitalにおいて超高圧放射線を用いた小児放射線治療患者330人（189人が化学療法併用）の調査、この調査から両側網膜芽腫と神経線維腫症患児は誘発がんのリスクが高いため除かれている、では14例の二次腫瘍が5~21年後に認められた（4.2%：14/330）。30年累積発生率（standard life-table methods）は

9.6%であった。そのうち10例が非悪性腫瘍であった。9例が照射野内発生し、そのうち5例は化学療法併用である。2例が化学療法併用で照射野外発生している。3例が化学療法使用していない患児において照射野外発生している。照射野内発生腫瘍の30年累積発生率は8.2%であり、照射野内発生の悪性腫瘍のリスクは1.0%である¹¹⁾。これは化学療法も含まれているのでやや高めに評価されているが、放射線治療の誘発がんのリスクとしては正確なものと考えてよい。

その後、同じミネソタ大学病院から新たに追加された症例を含めての解析では、1954～1980年、University of Minnesota Hospital、現在はFairview University Medical Centerとなっているが、において超高圧放射線を用いた17歳以下で放射線治療後最低5年を経過している小児放射線治療患者446人(302人が化学療法併用)、両側網膜芽腫と神経線維腫症は除いて解析した。5年生存以上を採用基準としているため5年生存率は100%であり、Kaplan-Meier生存評価は10年で91%、20年で85%、30年で80%であった。37人(調査対象の8.3%)に二次(悪性)腫瘍が発生しており、このなかで20症例が化学療法併用である。37症例中、22例が照射野内発生で、9例が照射野周囲発生で、5例が照射野外発生で、潜伏期は中間値15.5年(3.8～31.8年)であった。二次(悪性)腫瘍としては脳腫瘍(8例)、乳がん(8例:SI 23.9%)、皮膚悪性腫瘍(8例)が多く発生している。なお37例以外に22例の良性腫瘍が発生したが、この検討からは除外してある。全二次(悪性)腫瘍の30年累積リスクは13%、標準化発生率 standardized incidence ratio (SIR: observed/expected ratio) は5.2%である¹²⁾。

小児がん生存者の長期フォローアップ調査 the childhood cancer survivor study (CCSS) はアメリカの大規模研究組織ではあるが、放射線療法の詳細をデータとして持っていないために、放射線治療による誘発がんの検討には限界がある。1970～1986年、CCSS登録患者、21歳未満の悪性腫瘍患者で5年以上生存者、20,245名のうち、適格症例13,581名(放射線療法7,780名)

の調査で298名に二次悪性腫瘍314例が認められた。標準化発生率(SIR)は6.38%で、20年累積推定発生率 cumulative estimated incidence は3.2%、中間潜伏期11.7年であった。5年ごと30年間の調査では、白血病発生リスクは5～9年にかけて最も高く、それ以降減少する。乳がん・甲状腺がんを含む固形がん発生リスクは全観察期間にわたり著明に増加する。二次悪性腫瘍の多いものは乳がん(60例, SIR=16.18)で女性ホジキン病生存者に発生しており、その次は甲状腺がん(43例, SIR=11.34)で白血病と中枢神経腫瘍生存者に認められており、中枢神経悪性腫瘍(36例, SIR=9.85)は急性リンパ性白血病頭蓋照射患者に多く認められている。分析した時点で二次悪性腫瘍を発生していない群の91.9%が生存しているのに比べ、二次悪性腫瘍を発生した群は59.4%の生存であった¹³⁾。

同じCCSSの新しい解析では、1970～1986年に診断された21歳未満の悪性腫瘍患者で5年以上生存者14,372名に二次悪性腫瘍677例が発生している。そのうち調査許可を得た13,136名ではがん(cancer)が71例に認められた。これらの調査の初発患者から網膜芽腫、非中枢神経胚細胞腫瘍、肝腫瘍は除かれている。潜伏期は6～28年、中間値15年で、がん発症年齢は10～44歳、中間値27歳であった。誘発がん(cancer)全体の標準化発生率(SIR)は4.0%(初発時の中枢神経腫瘍以外)であり、中枢神経腫瘍においては2.1%と非常に低いものであった。化学療法施行群SIR 5.4%、放射線療法施行群SIR 5.1%となっているが両者併用か単独治療かの区別はできていない。二次がんは多くは照射野内に発生しているが、71症例中22例(33%)は照射されていない部位から発生している。また、化学療法、放射線療法ともに受けていない患者から2名の二次がんが発生している¹⁴⁾。

3. 中枢神経腫瘍治療後の誘発がんについて

1984～2002年、St. Jude Children's Research Hospitalにおいて治療された22歳未満の中枢神

経腫瘍1,283名, 1型神経線維腫症(NF1)は二次腫瘍が発生しやすいので除く, のうち24名に二次腫瘍が発生した。初発時年齢は中間値4.6歳(0.4~20.1歳), 二次腫瘍発生時は15.9歳(2.5~31.6歳), 潜伏期は7.9年(0.3~21年)であった。24症例の内7症例に遺伝子異常があり除外し解析した10年推定累積発生率は二次腫瘍で1.9%, 二次悪性腫瘍で1.4%である。また15年推定累積発生率は二次腫瘍で5.3%, 二次悪性腫瘍で4.0%である。二次腫瘍の発生を治療別に見ると放射線療法単独では278症例中3例, 化学療法単独では57症例中0例, 放射線療法・化学療法併用では486症例中5例, 化学療法・放射線療法とも施行しない群では218症例中1例の発生を認めているが, これら4群間には有意差は無い¹⁵⁾。

中枢神経予防照射についてみると, 1962~1992年, St. Jude Children's Research Hospitalにて治療を受けた急性リンパ性白血病で10年以上無病生存している白血病再発のない856症例の調査において, 56例に重大な合併症が起き, 内訳は8例の寛解中死亡, 4例の再発, 44例の二次腫瘍であり(そのうち41例は放射線治療に関連していた), 二次腫瘍のほとんどは良性あるいは軽度悪性であった。予防的頭蓋照射(597名)による二次腫瘍推定累積リスクは導入化学療法寛解20年後では20.9%とされ, 頭蓋照射を行わない群(259名)の0.95%よりも高いリスクであった¹⁶⁾。従来, 急性リンパ性白血病による二次腫瘍累積リスクは, 診断後15~20年後において4%以下とされていた。今回の調査では遅い時期の二次がんは良性腫瘍とされており, 予後不良とされる発がんは初期の10年に認められているとの報告と一致している。誘発がん(cancer)発生の標準化発生率(SIR)は, 予防的頭蓋照射群(22/597)で6.65%, 非照射群(1/259)で2.08%, 脳腫瘍発生SIRは27.74%となっているが, 甲状腺がん(4), 口腔・咽頭がん(3), 肝がん(2), 骨髄腫瘍(2), 膵臓がん(1), 膀胱がん(1), 卵巣がん(1), 乳がん(1), ホジキン病(1:非照射群)も報告されており¹⁶⁾, 脊髄照射群が少ないことも加味して本当に照射野内から発

生したものを捉えられているのか疑問視せざるを得ない。このように化学療法併用時の誘発がんを考えると, 化学療法施行しているにもかかわらず放射線治療群として選別することの意義に放射線腫瘍医として問題を提起したい。

まとめ

集学的治療が行われている小児がんにおいて, 小児がん生存者の長期フォローアップ調査では放射線療法単独での誘発がんを調査できるものはほとんどない現状である。このような調査において, 放射線療法・化学療法併用患者と化学療法単独患者の誘発がんの比較が行われているが, これは化学療法がベースになっているところで放射線治療を加えたことのリスクというべきで, 放射線治療の方が誘発がんのリスクが高いということを証明するものではない。両者併用では当然のことながら, 誘発がんのリスクは相乗的に増加するものと考えられている。

筆者個人が小児がん放射線治療に関わって25年となり, 国立小児病院, 国立成育医療センターで扱った患児は567名で, 放射線治療単独というのは網膜芽腫と一部の脳腫瘍のみである。他はほとんど化学療法併用の集学的治療を行って, その治療成績を向上させてきており, 半数以上が長期生存している。その中で1名の両側網膜芽腫患児の照射野内から横紋筋肉腫が発生したのが唯一の放射線誘発がんである。経過観察が不十分な症例もあると思うが, この間化学療法誘発がんがわれわれの施設から報告されていることを考えると, 放射線誘発がんは比較的少ないのが事実ではないだろうか。本邦の成人主体の放射線治療報告では, 放射線誘発がん発生頻度は1955年以前では平均1.9%, 1956年以降では0.1~0.4%⁷⁾, アメリカでの小児がん治療における放射線治療における誘発がん標準化発生率は5.2%~6.38%^{12,13)}である。脳腫瘍治療による誘発がんリスクは低いとされているが, 標準化発生率(SIR)2.1%¹⁴⁾, 15年推定累積発生率は4.0%¹⁵⁾であり, 中枢神経以外の小児がん放射線治療による照射野内発生の悪性腫瘍30年累積発生率は1.0%~13%^{11,12)}と

長期フォローアップにより発生頻度が高まるとされている。これらの報告は化学療法がベースに使用されていることを考慮することが必要であるが、この長期フォローアップにより発生頻度が高まるということが重要で、今後本邦においても小児がん長期フォローアップ体制を全国的に行うことが行政的な課題と考える。

文 献

- 1) Cahan WG, Woodward HG, Higinbotham NL: Sarcoma arising in irradiated bone: Report of eleven cases. *Cancer* 1: 3-29, 1948
- 2) Bhatia S, Constine LS: Second Malignant Neoplasms. p613-631, In: Halperin EC, Constine LS, Tabell NJ, et al, eds: Pediatric Radiation Oncology. 4th Ed., Williams & Wilkins, 2005
- 3) Cavenee WK, Hansen MF, Norenskjold M, et al: Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 228(4698): 501-503, 1985
- 4) Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al: Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278(15): 1262-1267, 1997
- 5) Winship T, Rosvoll RV: Thyroid carcinoma in childhood: Final report on a 20 year study. *Clin Proc Child Hosp* 26(11): 327-345, 1970
- 6) Li FP, Cassady JR, Laffe N: Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 35: 1230-1235, 1975
- 7) 西村義孝, 酒井邦夫, 北村達夫・他: 良性疾患の放射線治療後における発がん—第二次全国アンケート調査から—。癌と化学療法 13(4): 1492-1498, 1986
- 8) 酒井邦夫, 北村達夫, 日向 浩・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(6): 811-818, 1986
- 9) Donaldson SS.: Lessons from our children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(5): 735-749, 1993
- 10) Mott MG., Boyse J, Hewitt M, et al: Do mutations at the glycophorin A locus in patients treated for childhood Hodgkin's disease predict secondary leukemia? *Lancet* 343(8901): 828-829, 1994
- 11) Potish RA, Dehner LP, Haselow RE, et al: The incidence of second neoplasms following megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 56: 1534-1537, 1985
- 12) Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE: Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumor. *Cancer* 97: 2588-2596, 2003
- 13) Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al: Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 93: 618-629, 2001
- 14) Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 24: 476-483, 2006
- 15) Broniscer A, Ke W, Fuller CE, et al: Second neoplasms in pediatric patients with primary central nervous system tumors. The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 100(10): 2246-2252, 2004
- 16) Pui CH, Cheng C, Leung W, et al: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349(7): 640-649, 2003