原 著

小児急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫経験者の
潜在性内分泌合併症に関する研究平井麻衣子 浦上 達彦 七野 浩之 陳 基明
稲毛 康司 麦島 秀雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

Latent Endocrine Disorder as Late Effects of Treatment for Acute
Lymphoblastic Leukemia and Malignant Lymphoma during ChildhoodMaiko HIRAI, Tatsuhiko URAKAMI, Hiroyuki SHICHINO,
Motoaki CHIN, Koji INAMO and Hideo MUGISHIMA

Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

We studied the late effects of treatment on endocrine function in 22 survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and malignant lymphoma (ML), with no previous overt endocrine complications. All subjects were older than 15 years old and had undergone treatment from 1970 to 2007. Six patients (27.3%) were diagnosed as having latent endocrine disorders, including decreased secretion of growth hormone in 3 cases, latent primary hypothyroidism in two cases and latent central hypothyroidism in one case. None of the patients exhibited abnormalities in either adrenal or sex hormones. There was no significant difference in the current age ($p = 0.64$) or age at treatment ($p = 0.84$) between the patients with and without endocrine disorders. It is helpful to notice latent endocrine disorders at the subclinical stage as Late Effects of treatment of endocrine function in childhood cancer survivors. This early detection and intervention leads to further improvement of the QOL for childhood cancer survivors.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, malignant lymphoma, latent endocrine disorder, late effect, childhood
急性リンパ性白血病, 悪性リンパ腫, 潜在性内分泌合併症, 晩期合併症, 小児

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2013; 72 (5): 279–286)

要旨 1970年から2007年に当院で治療を行い、現在寛解状態にある15歳以上の小児の急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫経験者のうち、現在まで内分泌合併症を指摘されず、研究の同意が得られた22例に対して、潜在性の内分泌異常が存在するかを調べるために内分泌負荷試験を行った。その結果、潜在性の内分泌異常と診断されたのは6例(27.3%)であった。内訳は成長ホルモン分泌低反応が3例、潜在性の原発性甲状腺機能低下が2例、潜在性の中枢性甲状腺機能低下が1例であり、性腺や副腎機能に異常は認められなかった。潜在性の内分泌異常が認められた症例と認められなかった症例の年齢、治療開始年齢に有意差は認められなかった(各々 $p = 0.64$, 0.84)。潜在性の内分泌異常の存在を知ることは、小児がん内分泌晩期合併症の早期発見と早期治療に役立ち、小児がん経験者の Quality of life (QOL) の改善につながると思われた。

はじめに

近年、小児がんの5年生存率は向上しており、急性リンパ性白血病の約70～90%、悪性リンパ腫では約70～95%にまで達している。一方で長期生存者では治療に伴う晩期合併症が出現することが近年明らかになってい

る。晩期合併症の中でも内分泌合併症は小児がん経験者の約40%に認められ、最も頻度が高いと報告されている¹⁾。アメリカ合衆国では約30万人の小児がん長期生存者がいるとされ、成人を迎えた小児がん経験者の数は成人の350人～600人に1人といわれている²⁾。明らかな内分泌合併症の症状を示す場合には早期に内分泌検査が行われ治療介入が行われるが、明らかな症状を呈していない場合や、成人にならないと出現しない症状の場合は、本人や両親あるいは医療関係者も気づかないことが多く、見逃されている場合もある。従って、一般人と変わらない健康生活を送っている小児がん経験者の中には、症状として表面化していない潜在性の内分泌異常が存在する可能性がある。我々は小児がんの多くを占める急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫経験者における潜在性の内分泌異常の存在について検討した。

I. 対 象

1970年1月から2007年12月までの38年間に日本大学医学部附属板橋病院で治療を行った小児急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫患者は356名で、そのうち現在全治療が終了し15歳以上である患者は188名である。この中で過去1年以内に小児科フォローアップ外来を受診

Table 1 Reference interval

GH IGF-1	Low response GH: Stimulated GH 6.0 ng/ml Low value IGF-1: IGF-1 < 200 ng/ml
ACTH cortisol	Low response ACTH: Stimulated ACTH 10 pg/ml and stimulated cortisol 15 µg/dl Basal serum ACTH 7.2 ~ 63.3 pg/mL Basal serum cortisol 4.0 ~ 18.3 µg/dl
TSH fT3, fT4	Low response TSH: Stimulated TSH < 6.0 µU/ml High response TSH: Stimulated TSH 35 µU/ml High TSH: Basal serum TSH 10 µU/ml High fT3: Basal serum fT3 5.0 pg/ml Low fT3: Basal serum fT3 < 2.0 pg/ml High fT4: Basal serum fT4 2.0 ng/dl Low fT4: Basal serum fT4 < 0.8 ng/dl
PRL	Low response PRL: Stimulated PRL < Basal serum PRL × 2 Basal serum PRL Males: 3.6 ~ 16.3 ng/ml Females: 4.1 ~ 28.9 ng/ml
LH FSH	Stimulated LH, FSH: 4) Basal serum LH Males: 1.7 ~ 11.2 mIU/ml Females: 0.5 ~ 68.7 mIU/ml, Basal serum FSH Males: 2.1 ~ 18.6 mIU/ml Females: 1.5 ~ 20.6 mIU/ml
E2 testosterone	Basal serum E2 Females: 20 ~ 500 pg/ml Basal serum testosterone Males: 2.07 ~ 7.61 ng/ml

した者は60名であり，そのうち現在まで自覚症状，他覚的所見を含めた顕性の内分泌合併症が指摘されず，身長が平均値 ± 2SD 以内で身長の異常を認めず，かつ本研究における検査の同意が得られた22名を対象とした．尚全ての対象は，現在の年齢が15歳以上，骨年齢が15歳以上，性成熟に関して Tanner 分類4度以上であり，また過去1年の身長増加率が1.0 cm 未満で，成長および性成熟がほぼ完成された症例である．また，全ての対象で本研究前に下垂体 MRI 検査を施行し，頭蓋内腫瘍が存在しないことを確認した．

一方対象は，治療終了から1年以上経過し，完全寛解を維持しており，以下に示す項目，すなわち1) 内分泌負荷試験で有害事象の起こる危険性がある虚血性心疾患，てんかん，下垂体腫瘍を指摘されている症例，2) 内分泌異常をきたす先天性疾患，3) 染色体異常を伴う症候群，4) 妊娠中あるいは授乳中の症例，5) 精神病または精神症状を伴う症例，6) 腎機能障害，肝機能障害を伴う症例，7) 低身長や月経異常などの内分泌異常が疑われる症状を認める，もしくは内分泌合併症を指摘されている症例，8) 本人が原疾患の告知をされていない症例のいずれも充たしていない．

II. 方 法

1. 体格，性成熟，骨年齢の評価

体格に関しては，body mass index (BMI; 体重 kg/ 身長 m²) の計測を行い，BMI < 18.5 kg/m² をやせとし，18 歳

以上の男性および16歳以上の女性では BMI ≥ 25 kg/m² を肥満，18 未満の男性および16歳未満の女性では BMI パーセンタイル曲線において95パーセンタイル以上を肥満とした³⁾．

性成熟の評価は Tanner 分類に基づき，骨年齢は日本人標準 Tanner-Whitehouse 2 法における RUS 法を用いて評価した．

2. 内分泌検査

早朝空腹時に insulin, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH), thyrotropin releasing hormone (TRH) 負荷試験を行い，growth hormone (GH), cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyrotropin (TSH), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) を負荷前から負荷後120分まで30分毎に測定し，その反応を評価した．負荷試験における試薬に関しては，速効型インスリン 0.1 単位/kg，LHRH 2 µg/kg (最大 100 µg)，TRH 10 µg/kg (最大 500 µg) を静脈内投与した．各負荷試験の評価方法⁴⁾については Table 1 に示す．また同時に負荷前に insulin-like growth factor (IGF-1), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), testosterone, estradiol (E2) の測定を行った．GH, cortisol は RIA 固相法，ACTH, TSH, fT3, fT4, PRL, LH, FSH, testosterone, E2 は電気化学発光免疫測定法で測定した．

3. 統計学的解析

測定結果は平均 ± SD により表記した．2 群間の数値の比較は Mann-Whitney の U 検定，2 群間の頻度の比較

Table 2 Patient characteristics 1

	Case	Diagnosis	Age	Age at diagnosis	Follow-up duration from diagnosis	Irradiation	HSCT	Chemotherapy	Bone age	Tanner stage (External genitalia)	BMI (kg/m ²)	BMI percentile
Female	1	ALL	17y8m	3y3m	14y5m	Whole brain 18Gy, TBI 12Gy	allo BMT	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / 4	21.1	—
	2	NHL	15y6m	7y7m	7y11m	TBI 12Gy	allo BMT	VCR,PSL,DNR,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,CA,6MP,IT	15 ~ 16y	4 / 4	18.2	10%
	3	NHL	16y9m	7y9m	9y0m	TBI 12Gy	allo BMT	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,CA,6MP,IT	15 ~ 16y	4 / 4	19.8	—
	4	HL	17y2m	12y9m	4y5m	Lung, Mediastinum 22.5 Gy	—	VBL,PSL,THP,BLM,CPM,DTIC	Mature	4 / 4	20.7	—
	5	ALL	22y3m	2y6m	19y9m	Whole brain 18Gy × 3	—	VCR,VDS,PSL,DEX,DNR,L-asparaginase,MTX,VP-16,THP,IFO,CA,6MP,IT	Mature	5 / 5	20.2	—
	6	ALL	19y8m	8y7m	11y1m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / 4	27.8	—
	7	ALL	18y10m	2y6m	16y4m	—	—	VCR,PSL,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / 4	19.9	—
	8	HL	19y2m	14y3m	4y11m	—	—	VBL,PSL,THP,BLM,CPM,DTIC	Mature	5 / 4	17.4	—
	9	NHL	15y11m	9y3m	6y8m	—	—	VCR,PSL,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	15 ~ 16y	4 / 4	18.5	10 ~ 25%
	10	ALL	15y6m	9y11m	5y7m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	15 ~ 16y	4 / 4	18.1	10%
	11	ALL	25y9m	2y10m	22y11m	—	—	VCR,PSL,ADR,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / 5	20.3	—
	12	ALL	20y0m	5y5m	14y7m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / 4	18.2	—
	13	ALL	18y5m	3y3m	15y2m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / 4	26.0	—
	14	ALL	18y8m	7y6m	11y2m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / 4	23.3	—
Male	15	ALL	28y3m	10y2m	18y1m	Whole brain 18Gy	allo BMT	VCR,PSL,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,BU,L-PAM,CA,6MP,IT	Mature	5 / —	25.1	—
	16	ALL	18y5m	13y1m	5y1m	Whole brain 18Gy	—	VCR,PSL,DEX,ADR,DNR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / —	34.7	—
	17	ALL	15y8m	10y1m	5y7m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,CA,6MP,IT	16 ~ 17y	4 / —	20.5	50%
	18	ALL	21y2m	2y11m	18y3m	—	—	VCR,PSL,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / —	16.7	—
	19	ALL	18y7m	12y11m	5y8m	—	—	VCR,PSL,DEX,ADR,DNR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / —	17.8	—
	20	ALL	27y11m	7y1m	20y10m	—	—	VCR,PSL,ADR,L-asparaginase,MTX,IFO,CPM,CA,6MP,IT	Mature	5 / —	24.4	—
	21	NHL	17y0m	7y10m	9y2m	—	—	VCR,PSL,DEX,DNR,THP,L-asparaginase,MTX,VP-16,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / —	21.3	50 ~ 75%
	22	ALL	19y11m	6y11m	13y0m	—	—	VCR,PSL,ADR,THP,L-asparaginase,MTX,CPM,CA,6MP,IT	Mature	4 / —	22.3	—

ALL: Acute lymphoblastic leukemia. HL: Hodgkin lymphoma. NHL: Non-Hodgkin lymphoma. TBI: Total body irradiation. allo BMT: allogeneic bone marrow transplantation. HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation. VCR: Vincristine. PSL: prednisolone. ADR: Adriamycin. THP: tetrahydropyranlyadriamycin. L-asparaginase: L-asparaginase. MTX: Methotrexate. VP-16: Etoposide. CPM: Cyclophosphamide. CA: Cytarabine.

Table 3 Patients characteristics 3

	Female (n =14)	Male (n = 8)	Totale (N = 22)	p-value
Average age ($\pm$ SD)	18y8m ($\pm$ 2y8mSD)	20y10m ($\pm$ 4y5mSD)	19y6m ($\pm$ 7y5mSD)	p = 0.32
Average age at diagnostic ($\pm$ SD)	6y11m ($\pm$ 3y8mSD)	8y11m ($\pm$ 3y2mSD)	7y8m ($\pm$ 3y8mSD)	p = 0.22
Average Follow-up duration from diagnosis ($\pm$ SD)	11y8m ($\pm$ 5y6mSD)	12y0m ($\pm$ 6y1mSD)	11y10m ($\pm$ 5y8mSD)	p = 0.86
Irradiation	5 (36 %)	2 (25%)	7 (32 %)	p = 0.60
HSCT	3 (21 %)	1 (13%)	4 (18 %)	p = 0.59
Solely chemotherapy	9 (64 %)	6 (75%)	15 (68 %)	p = 0.60

Table 4 GH, ACTH and cortisol responses to an insulin-tolerance test in 22 patients

	Case	Basal serum GH (ng/ml)	Stimulated GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	Basal serum ACTH (pg/ml)	Stimulated ACTH (pg/ml)	Basal serum cortisol (μ g/dl)	Stimulated cortisol (μ g/dl)
Female	1	0.76	1.05	267	6.7	9.9	8.5	20.0
	2	0.61	12.00	330	6.4	16.2	8.7	18.1
	3	1.17	26.20	375	10.2	44.3	14.7	35.6
	4	1.50	28.00	205	3.7	18.1	17.7	21.7
	5	0.33	8.56	235	9.9	18.9	8.6	20.0
	6	1.47	5.79	362	29.0	11.3	25.0	25.0
	7	2.94	4.58	262	7.4	74.3	16.1	23.1
	8	1.33	27.00	208	8.1	89.3	18.8	28.9
	9	14.20	71.80	399	2.8	24.1	8.4	21.5
	10	0.13	36.50	191	15.2	50.4	12.1	20.2
	11	1.62	18.40	169	2.0	25.4	15.0	24.7
	12	8.29	16.30	277	5.3	79.6	10.8	24.5
	13	3.28	33.70	447	2.0	85.6	12.3	25.2
	14	0.72	6.97	364	19.9	19.9	15.8	15.8
Male	15	0.04	17.20	284	10.4	16.2	10.7	24.1
	16	0.31	7.60	221	13.0	40.5	14.0	23.6
	17	0.14	36.10	249	3.9	22.8	7.4	26.1
	18	0.17	9.38	240	38.9	63.7	20.8	22.3
	19	11.60	27.40	401	24.5	63.8	24.7	25.6
	20	0.14	29.10	141	51.4	51.4	19.9	23.9
	21	11.80	17.60	353	20.9	95.6	9.5	24.3
	22	0.19	7.19	314	60.3	60.3	22.6	32.2

は χ^2 検定を用いて解析し、各々 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

尚本研究は、日本大学板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得ており、被験者および被験者が未成年の場合はその保護者に対して研究への同意が得られた症例を対象とした。

III. 成 績

1. 症例の臨床的背景と臨床的特徴のまとめ

各症例の臨床的背景を Table 2 に示すが、肥満と判定されたのは症例 6, 15, 16 の 3 例、やせと判定されたの

は症例 2, 8, 10, 12, 18, 19 の 6 例であった。一方、全例において骨年齢の遅延は認めず、骨年齢は 15 歳以上であり、性成熟に関しては全例で Tanner 分類 4～5 度であり、臨床的に性成熟の遅延や早発は認められなかった。また女性の全例で定期的な月経を認めており、初経年齢の遅延や早発はみられなかった。

臨床的特徴のまとめを Table 3 に示すが、各項目に男女間の統計学的有意差は認められなかった。

2. GH, IGF-1 (Table 4)

負荷試験における GH 反応は、症例 1, 6, 7 の 3 例において GH 頂値が 6.0 ng/mL 以下であり低反応であった。

Table 5 TSH, fT4, fT3 and PRL responses to TRH test in 22 patients

	Case	Basal serum TSH (μ U/ml)	Stimulated TSH (μ U/ml)	fT3 (pg/ml)	fT4 (ng/ml)	Basal serum PRL (ng/ml)	Stimulated PRL(ng/ml)
Female	1	1.53	13.01	3.58	1.24	7.1	22.3
	2	2.69	42.11	2.67	0.96	7.72	123.5
	3	5.07	36.33	3.95	1.34	11.85	90.29
	4	2.08	17.35	2.33	0.91	5.45	80.05
	5	4.65	23.3	3.07	1.36	8.2	44.26
	6	2.08	13.23	2.7	1.55	33.01	93.31
	7	2.64	11.95	2.82	1.21	8.88	87.02
	8	0.76	5.11	3.23	1.23	10.31	62.29
	9	1.62	14.6	3.36	1.38	8.27	95.74
	10	3.33	24.83	3.16	1.2	10.33	106.3
	11	3.60	19.41	2.71	1.08	17.6	126.9
	12	0.79	6.93	3.41	1.29	23.94	95.01
	13	1.60	11.86	2.92	1.33	11.33	116.4
	14	1.45	11.66	3.53	1.19	4.89	59.41
Male	15	2.78	19.58	3.49	1.62	7.7	65.3
	16	2.43	12.58	3.88	1.46	6.48	23.85
	17	0.99	11.53	3.21	1.21	7.65	137.3
	18	8.25	23.73	3.05	1.27	11.86	67.38
	19	1.71	12.19	3.57	1.43	16.12	80.21
	20	3.06	17.18	3.36	1.21	12.38	58.93
	21	1.54	12.41	4.91	1.43	14.62	109.6
	22	2.59	13.57	4.03	1.5	14.34	76.31

Table 6 LH, FSH, E2 and testosterone responses to an LHRH test in 22 patients

	Case	Basal serum FSH (mIU/ml)	Stimulated FSH (mIU/ml)	Basal serum LH (mIU/ml)	Stimulated LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	testosterone (ng/ml)
Female	1	12.0	22.4	7.1	28.6	21	
	2	42.3	71.1	29.2	126.1	42	
	3	39.6	60.1	27.5	88.9	25	
	4	3.5	6.4	6.5	24.4	79	
	5	2.9	9.6	8.8	87.0	446	
	6	9.3	60.7	24.1	280.9	210	
	7	5.9	8.4	5.7	16.1	52	
	8	6.3	30.5	15.0	113.0	26	
	9	7.7	26.3	22.5	188.5	109	
	10	5.6	11.2	14.5	88.0	144	
	11	2.8	4.3	5.7	33.2	136	
	12	12.1	67.5	46.3	442.5	407	
	13	5.4	26.7	6.3	86.5	200	
	14	9.2	19.9	11.0	70.8	56	
Male	15	8.3	24.0	2.8	50.1		4.4
	16	1.9	3.5	3.2	26.3		3.4
	17	22.8	38.5	6.1	38.1		7.1
	18	5.0	9.8	6.5	37.8		5.3
	19	10.2	26.2	6.4	48.0		4.0
	20	5.2	16.9	3.1	60.3		5.1
	21	10.9	31.2	5.5	79.6		5.5
	22	3.4	15.4	3.4	80.9		5.1

また IGF-1 に関しては, 症例 10, 11, 20 の 3 例が 200 ng/mL 未満であった。

3. ACTH, cortisol (Table 4)

ACTH と cortisol に関しては, 症例 1, 2, 4, 9, 11, 13, 17

の 7 例において ACTH 基礎値が基準値以下であったが, insulin 負荷試験における ACTH および cortisol の反応は全例で正常であり, ACTH および cortisol の分泌が低下していると判定した症例はいなかった。

4. TSH, fT3, fT4 (Table 5)

甲状腺機能の評価に関しては、症例 2, 3 で TSH の過大反応を認めた。いずれも fT4, fT3 は基準値を示したが、TSH が過大反応であるために潜在性の原発性甲状腺機能低下と判定した。一方、症例 8 では TSH 基礎値が 0.76 EU/mL と低値であり、また負荷試験でも TSH の低反応を認めたために、fT3, fT4 は基準値を示したが、潜在性の中枢性甲状腺機能低下と判定した。症例 18 は TSH 基礎値が 8.25 EU/mL と高値であったが、負荷試験では過大反応は認められず、fT3, fT4 は正常値であったために今回の検討では異常と判定しなかった。

5. PRL (Table 5)

PRL に関しては、症例 6 で基礎値が 33.0 ng/mL と基準値以上であったが、基礎値の低値や負荷試験での低反応を認めた症例はなかった。

6. LH, FSH, E2, testosterone (Table 6)

症例 2, 3, 17 で FSH の基礎値の高値を認めたが、3 例とも性ホルモンは基準値であり、LHRH 負荷試験における LH および FSH の反応は正常であった。

IV. 考 案

小児がん経験者の晩期内分泌合併症の原因としては、頭蓋照射や甲状腺、性腺への被曝、さらには造血幹細胞移植との関連が報告されている⁵⁾。造血幹細胞移植では前処置に行われる全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) や大量化学療法、移植による免疫機能の攪乱、さらには移植後の慢性移植片対宿主病 (chronic graft versus host disease: cGVHD) に対するステロイド療法等の影響が報告されている^{6, 7)}。晩期合併症の経時的な累積頻度は、原疾患治療からの経過年数が長期になるほど増加する傾向にあり、治療後 20～30 年後に初めて合併症が出現することもある²⁾。そのため治療後健康な生活を送っていたからといっても晩期合併症の心配がないとはいえない。

本研究において、対象 22 例のうち内分泌検査で潜在性の内分泌異常の存在が示唆されたのは 6 例 (27.3%) であり、内訳は GH 分泌低反応が 3 例、潜在性の原発性甲状腺機能低下が示唆された症例が 2 例、潜在性の中枢性甲状腺機能低下が示唆された症例が 1 例であった。そしてこれらの症例の性別については、全例が女性であった。

顕性の内分泌合併症の頻度としては、一般的に GH 分泌障害と甲状腺機能障害の頻度が高く、次いで性腺機能障害、副腎機能障害と続くと報告されている⁸⁾。本研究での負荷試験の結果も類似した頻度であった。また顕性の内分泌合併症で性差として女性が優位なのは、思春期早発症と放射線の性腺照射への影響であり⁸⁾、他の内分泌合併症では性差は明らかでない。

今回の我々の検討において、GH 分泌低反応を認めたのは症例 1, 6, 7 の 3 例 (13.6%) であったが、いずれも IGF-1 値は正常範囲であった。一方、GH 分泌が正常な

症例の中に今回基準とした IGF-1 値 200 ng/mL 未満を呈した症例が 3 例存在した。血中 IGF-1 値は GH 分泌のみが影響するのではなく、年齢、摂食状況、栄養状態や性ホルモンなど様々な要因に影響される。従って潜在性の GH 分泌低下が存在しても IGF-1 が低値でなかったり、低栄養や年齢、性ホルモンの影響で GH 分泌が低下していなくても IGF-1 が低値を示すことがある⁹⁾。一方小児、成人のいずれにおいても、GH 分泌不全の確定診断には 2 種類以上の負荷試験による GH の低反応と、成長障害や、易疲労感、活動性低下などの自覚症状の存在が必要である。本研究の対象には成長障害や上記の症状を認める症例が除外されているが、GH 分泌不全を証明するには、異なる種類の負荷試験の追加と症状に関する経過観察が必要である。そして本研究で GH 分泌反応低下と判定された症例が後に GH 分泌不全と確定診断され、GH 治療の対象になるかについて追跡する必要がある。

一般に小児がん経験者の GH 分泌に影響を与える危険因子として、低年齢での治療や TBI、頭蓋照射との関連が報告されている⁸⁾。GH 分泌低反応を認めた 3 例の治療開始年齢は、症例 1 で 3 歳 3 カ月、症例 7 で 2 歳 6 カ月であり、5 歳未満で低年齢であったが、症例 6 の治療開始年齢は 8 歳 7 カ月であり低年齢ではなかった。

下垂体前葉ホルモンの中で GH は最も放射線感受性が強く、18 Gy 以上の頭蓋照射で分泌不全が起こるリスクが高いと言われている。しかし GH 分泌低下を認めた 3 例のうち頭蓋照射をしたのは症例 1 のみであり、症例 6, 7 は化学療法単独治療であった。これらのことから、症例 6 のように、治療年齢や放射線照射に因らない何らかの危険因子が存在し、GH 分泌に影響を与えている可能性が考えられる。過去に化学療法単独でも GH 分泌に影響を来すことが報告されているが、その治療内容や治療期間との因果関係は未だ明らかにされていない¹⁰⁻¹²⁾。今回の検討で GH 分泌低下を認めた症例と認めなかった症例では化学療法の内容に明らかな差異は認めなかったが、GH 分泌反応の異常には治療内容だけでなく、症例ごとの薬剤の感受性、更には栄養状態や心理的ストレスなど患者個々の様々な要因も関わるものと推測された。

TRH 負荷試験において異常を認めたのは過大反応を示した症例 2, 3 と、低反応を示した症例 8 であった。症例 2, 3 はいずれも TBI を行っており、直接的な甲状腺組織への影響が考えられた。甲状腺機能低下の初期には TSH の上昇のみを認め、進行と共に fT4, fT3 が低下する。したがって症例 2, 3 で fT3, fT4 が基準値であったのは、顕性へと進行する過程の段階であると評価したが、今後経過を観察する必要がある。中枢性甲状腺機能低下では、40 Gy を越える頭蓋照射が影響するとされている¹¹⁾、症例 8 は化学療法単独症例であった。過去に小児白血病の化学療法単独症例 18 人中 8 人 (44.4%) で中枢性甲状腺機能低下症を認めたとする報告があるが、

原因となる薬剤は特定されていない¹¹⁾。尚症例 8 で fT3, fT4 が基準値であったのは、症例 2, 3 と同様の理由であると思われる。

性腺機能に関しては、全例で Tanner 分類 4~5 度の性成熟を認めており、女性で月経異常を認める症例は存在せず、また LHRH 負荷試験においても異常反応と判定できる症例はいなかった。しかし男性の症例 17 で FSH 基礎値が高かったことは、現時点で testosterone 値および性成熟が正常であっても、今後性腺機能が低下する可能性もあり、注意深い観察が必要である。

一般に頭蓋照射 18 Gy 以上で思春期早発症、40 Gy 以上では中枢性性腺機能障害を来し⁸⁾、アルキル化剤や性腺への放射線照射により原発性性腺機能低下を来することが知られているが、女性に対する性腺放射線照射やアルキル化剤の使用は、思春期以降に比べて思春期前に治療された場合に影響が少ないと報告されている⁵⁾。本研究で 18 Gy の頭蓋照射、TBI を施行した症例は、いずれも女性であるが、思春期前に照射が行なわれたために性腺への影響が出なかった可能性がある。しかし早発閉経が起こるかどうかの問題は現時点では判断出来ず、また妊孕性に関しては他の要素も影響するので、今後注意深い経過観察が必要であると考ええる。

一方本研究では全例において何らかのアルキル化剤が使用されていた。思春期前の女性であれば、Cyclophosphamide (CPM) の累積投与量が 25 g/m² でも耐えたとされているが¹³⁾、本研究の対象の女性は全例思春期以前に治療されており、最大使用量も 7 g/m² であった。一方男性においては、CPM 7.5 g/m² 以上使用すると高率に精液検査に異常を来すと報告されているが¹⁴⁾、本研究の最大使用量は 5.6 g/m² であった。このことが testosterone 分泌の低下に直結はしないが、本研究において性腺機能低下を認めなかった理由には、アルキル化剤の使用量や使用時期も関係している可能性がある。

本研究において注目すべき点は、臨床症状を示さず、健康な生活を送っていると考えられてきた小児がん経験者の中に、潜在性の内分泌合併異常を認める症例が存在していたことである。本研究では対象の数が少なく、行った内分泌検査だけでは確定診断には至らないため、更なる検査と経過観察が必要であるが、晩期内分泌合併症へ進行するリスクを早期に察知するためのスクリーニング検査としては有用であると思われる。本研究で発見された潜在性の内分泌異常が今後顕性になるかどうかを確認するためには、長期にわたり少なくとも 1 年に 1 回の追跡が必要であると考ええる。そしてどのような症例に適切なホルモン補充療法^{15, 16)} を行い、小児がん経験者の QOL を改善するかが今後の課題と思われる。

結 語

内分泌合併症を抱えていない 15 歳以上の小児急性リン

パ性白血病・悪性リンパ腫経験者に対し内分泌負荷試験を行った。その結果 22 例中 6 例に潜在性の内分泌合併症が認められた。この結果より、顕性の症状を認めない症例に対しても、潜在性の内分泌合併症を来している可能性があると考えられ、確定診断のための追加検査と経過観察が必要であると思われる。潜在性の段階で内分泌合併症の存在を知ることは、小児がん晩期内分泌合併症の早期発見と早期介入に役立ち、小児がん経験者の QOL の改善につながると考えられた。

謝辞 本研究の検討において駿河台日本大学病院小児科浦上達彦先生、および厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(黒田班)「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」のご協力を頂きました。また、協力して頂いた対象患者の外来主治医である日本大学板橋病院小児科、麦島秀雄教授、陳基明先生、稲毛康司先生、七野浩之先生、日本大学薬学部診療医学ユニット、鈴木孝教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Stevens MCG, Mahler H, Parks S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 694-698.
- 2) 石田也寸志. 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点 第 1 編. 日児誌, 2006; **110**: 1513-1522.
- 3) Kato N. The cubic function for spline smoothed L, S, M⁵ values for BMI reference data of Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 2011; **20**: 47-49.
- 4) 高野加寿恵. 最新内分泌検査マニュアル第 2 版. 日本医事新潮社, 東京, 2007; 23-28.
- 5) 横山 進. 造血幹細胞移植後フォローアップにおける内分泌機能の評価. 日小血会誌, 2009; **23**: 165-169.
- 6) Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002; **95**: 1076-1084.
- 7) 石田也寸志. 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点 第 2 編. 日児誌, 2006; **110**: 1523-1533.
- 8) JPLSG 長期フォローアップ委員会監訳. 小児がん経験者の長期フォローアップ 第 1 版. 日本医学館, 東京, 2008; 54-77.
- 9) Mukherjee A, Shalet SM. The value of IGF1 estimation in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**: 33-39.
- 10) Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, et al. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; **46**: 258-261.
- 11) Rose SR, Schreiber RE, Kearney NS, et al. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; **17**: 55-66.
- 12) Prassopoulos P, Cavouras D, Golfopoulos S, et al. Quantitative assessment of cerebral atrophy during and after treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Invest Radiol* 1996; **31**: 749-754.

- 13) Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, et al. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; **113**: 260–266.
 - 14) Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001; **91**: 613–621.
 - 15) Hana V, Prazny M, Marek J, et al. Reduced microvascular perfusion and reactivity in adult GH deficient patients is restored by GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2002; **147** (3): 333–337.
 - 16) 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津 章, 田辺晶代, 土井 賢. 内分泌代謝専門医ガイド改訂 第2版. 診断と治療社, 東京, 2009; 129–132.
-