

<特集「移行期医療支援」>

AYA 世代がん経験者の晩期合併症と課題

中島 華子*, 福井 道明

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Late Complications and Issues among Childhood Cancer Survivors in Their Adolescent and Young Adult (AYA) Generations

Hanako Nakajima

Department of Endocrinology and Metabolism,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がんの治療の進歩により長期生存率が改善している一方、成人期以降の晩期合併症として内分泌障害、糖脂質代謝障害、心血管障害などが生じることが明らかになっている。個々に対する適切な診療・対応が小児がん経験者の QOL 改善・維持にとって重要である。リスクに応じた適切な長期フォローアップやスクリーニングが生涯にわたって必要であり、成人科への円滑なトランジションを含めたチーム医療が移行期医療の課題として求められる。小児がん治療の目的は単なる生存期間の延長だけでなく、治療後の QOL の改善についても目指していくことが望まれ、小児がん経験者の晩期合併症やフォローアップの重要性について述べる。

キーワード：小児がん経験者、晩期合併症、内分泌障害、成長ホルモン分泌不全。

Abstract

The long-term survival has improved with advances in the treatment of pediatric cancer; however, it has been revealed that endocrine disorders, metabolic disorders of glucose and lipids, and cardiovascular disorders can occur as late complications in adulthood. Appropriate medical treatment and response for each patient is an important issue for improving and maintaining the quality of life of childhood cancer survivors. Long-term follow-up and screening based on risk are necessary throughout life, and team medical care, including smooth transition to adult care, is required as an issue for transitional care. The goal of treatment for childhood cancer should not only be to prolong survival, but also to improve quality of life after treatment. Therefore, the importance of late complications and follow-up for childhood cancer survivors will be discussed.

Key Words: Childhood cancer survivor, Late complications, Endocrine disorder, GH deficiency.

はじめに

小児がんに対する治療の進歩により、小児が

ん経験者の長期生存率が改善している一方で、小児がん経験者は治療終了後も長期にわたって晩期合併症のリスクを抱えているという現実が

令和 6 年 6 月 19 日受付 令和 6 年 6 月 21 日受理

*連絡先 中島華子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

tabahana@kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.08.509

ある。小児がん経験者の長期フォローアップは生涯にわたって必要であり、成人科への円滑なトランジションを含めたチーム医療が求められており、小児がん経験者の晩期合併症やフォローアップの重要性について理解することが重要である。

近年の小児がんの治療成績・晩期障害

小児がんの治療成績は近年めざましく向上し、全生存率は小児がんで80%、白血病で最も多い急性リンパ性白血病では90%を超え、長期の生命予後が期待されるようになった¹⁾。それゆえ、小児がん経験者の累積死亡率は年代を追うごとに減少し、その結果、本邦の小児がん経験者 (Childhood cancer survivor; CCS) は増加し数万人以上にのぼり、これは若年成人の約500人に1人にあたる。

小児がん晩期合併症について

CCSの増加に伴って、原疾患の治療終了後も長らく治療に伴う晩期合併症のリスクを抱えているという現実が明らかになっている。北米とカナダ31施設で実施されたCCS studyでは、平均年齢26.6歳のCCSのうち62.3%が最低1つの慢性疾患、27.5%がCTCAE grade 3,4に該当する重度の疾患を有し、30年後に健康問題は73.4%に達すると報告されている²⁾。また、

その頻度は35歳以上になると加齢とともに急激に増加することも知られている³⁾。

CCSの晩期合併症として、内分泌障害、糖脂質代謝障害、心血管障害、妊孕性低下、精神的問題、二次がんなどのリスクが示されており、本邦においても単施設横断研究により、小児科長期フォローアップ外来通院者のうち67%に内分泌障害(成長障害が32%、性腺機能低下症が49%、甲状腺機能異常が21%)を認めることが判明している⁴⁾。

晩期合併症には、診断後早期から生じるもの、治療中に生じるもの、治療終了時には認めないものの治療後数年から数十年経過後に成長・発達・加齢に伴って顕在化するものがある。よって、治療終了からの寛解期間に関わらず、リスクに応じた適切な長期フォローアップやスクリーニングが生涯にわたって必要である。

晩期合併症による内分泌障害

代謝内分泌疾患は晩期合併症の中でも特に頻度が多く⁵⁾、かつ、治療により症状の改善が見込まれ、治療歴から発症の予測が可能である(図1)。代謝内分泌疾患は見逃されやすい一方で、適切な治療介入によって十分な改善を期待できる疾患である。そのため、少しでも自覚症状や身体所見から疑われる場合は、積極的に専門診療科へ紹介することが望まれる。

内分泌異常		主な臨床症状・症候
成長ホルモン	成長ホルモン分泌不全症	成長率低下、易疲労感、体脂肪増加、筋肉量低下
甲状腺	甲状腺機能低下症	寒がり、不活発、便秘、体重増加、皮膚乾燥、徐脈、脱毛、低血圧、成長障害など
	甲状腺機能亢進症	多汗、易疲労感、落ち着きがない、手指振戦、食欲亢進、頻脈、圧狩り、排便回数の増加、微熱など
	甲状腺腫瘍	甲状腺結節
性腺	性腺機能低下症	二次性徴の遅発・信仰停止、早期閉経、乏精子症、不妊など
	思春期早発症	二次性徴の早期発来、成長促進、骨年齢促進など
副腎	副腎皮質機能低下症	易疲労感、倦怠感、筋力低下、体重減少、低血圧、食思不振など
プロラクチン	高プロラクチン血症	二次性徴の遅発、進行停止 成人期では乳汁分泌、無月経(女性)、性腺機能低下(男性)など
水・電解質	中枢性尿崩症	口渴、多飲、多尿、脱水など
その他		肥満、高血圧症、メタボリック症候群、骨密度低下など

図1. CCSの内分泌異常による主な臨床症状・症候

1. 成長ホルモン分泌不全症

頭部への放射線照射および頭蓋内固形腫瘍による浸潤や手術によって下垂体機能低下症を合併することがあるが、その中でも最も成長ホルモン分泌不全症（GHD）の頻度が高い⁵⁾。小児期における成長ホルモン（GH）治療は低身長改善を目的として行われるが、GHは成人期においても重要な生理作用を持っており、GHの分泌障害は脂質代謝や血管系合併症、骨粗鬆症などQOLに重大な影響を与える。

下垂体障害は放射線線量中等量（>18Gy）で高い可能性があり、少量（7~12Gy）、全身照射（Total Body Irradiation; TBI）では生じうる可能性がある。下垂体ホルモンのなかでも、放射線治療に対する障害の感受性が高いたるものはGHであり、次いで黄体ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）および甲状腺刺激ホルモン（TSH）である⁶⁾⁷⁾。実際、10Gy以下の照射でもGH分泌が低下することや⁶⁾、3Gyの単回の放射線療法でもGHおよびプロラクチンの分泌が障害されることがin vitroで指摘されており⁸⁾、TBIを含む頭部照射歴のあるすべて患者はGHDのリスクがあると考えられている⁶⁾。

小児、AYA世代の悪性脳腫瘍患者の低身長と成長ホルモン治療に関する調査では、脳脊髄放射線照射や低年齢発症、末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の治療歴が低身長のリスク因子であった⁹⁾。また、GH治療にもかかわらず最終身長改善が不十分である症例もあり、低身長の原因としてはGHDのみならず、思春期早発症などを含む性腺機能障害や、低栄養状態、脳脊髄放射線照射などが示唆されている。その他、放射線照射による発達障害や脱毛、血管障害によるてんかん発症などを合併する症例も認めており、成人成長ホルモン分泌不全症（aGHD）を合併する患者では、様々な因子によりQOLが低下していると考えられる。

また、aGHDはNAFLD/NASHとも関連があり¹⁰⁾、近年ではTBIを含む骨髄移植と、インスリン抵抗性糖尿病や部分型脂肪萎縮症との関連も指摘されている¹¹⁾。肥満がない患者に

おいても、インスリン抵抗性糖尿病が発症する可能性に留意する必要がある。

2. 甲状腺機能異常症

甲状腺中毒症・機能低下症のいずれも晩期合併症として起こり得るが、機能低下症の方が多く、機能低下症では易疲労感や無気力などの症状だけではなく、成長障害（小児期）・心機能の低下や脂質代謝異常、体重増加、便秘、うつ状態などの症状も生じ得る。造血幹細胞移植や10Gy以上の頸部照射（機能低下症）、30Gy以上の頸部照射（一過性の甲状腺中毒症）、視床下部・下垂体手術、甲状腺摘出術がリスクとなる。

3. 性腺機能低下症

不妊のほか、骨粗鬆症や筋力低下、脂質代謝異常を来しうる。30Gy以上の頭部照射・腹部照射やTBIによる性腺の照射（5~7.5Gy以上で卵胞・精子形成障害、10Gy以上でエストロゲン産生障害、12Gy以上でテストステロン産生障害）、アルキル化薬がリスクとなる。

糖脂質代謝異常・脂肪肝

頭蓋照射および副腎皮質ステロイドの長期使用は、糖代謝異常のリスクとなる。糖尿病は慢性合併症として糖尿病性腎臓病や心血管疾患のリスクになり得る。頭蓋照射・造血細胞移植の前処置で用いるTBI、ステロイド薬の長期使用、入院中の食生活の偏り、運動量低下が肥満や脂質代謝異常のリスクとなる。CCSは心血管疾患発症リスクが一般人口よりも高い上に、肥満・脂質代謝異常は心血管疾患発症のリスクを上昇させる（図2）。

これら代謝異常の予防・改善のためには、栄養評価、身体活動の評価とそれぞれに対するカウンセリングを診断後のできるだけ早い段階に開始する必要がある¹²⁾。健康体重を維持すること、身体活動を健康的な食生活を送ること、アルコールを控えることは健康維持のために重要な因子である。

心血管疾患

循環器合併症は心筋障害・冠動脈疾患・不整

脈・うっ血性心不全、弁膜の異常、心膜炎など多岐にわたる。アントラサイクリン系薬剤による心筋障害についてはドキソルビシン換算で $250\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の使用がリスクである。

また、アントラサイクリン系などの心毒性を有する薬剤の投与に心臓の照射が加わると、心機能障害の影響はさらに増加する。それらを念頭に置いて定期的な診察・スクリーニング検査が必要である。また、喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などの心血管疾患リスクを高める因子のコントロールも重要である。

aGHDを有するCCSの場合、若年から動脈硬化が進行し、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患のリスクが上昇しうる。また、頭蓋照射を受けているCCSの場合、経年的に脳血管障害のリスクが増加するため注意を要する。

呼吸機能障害

CCSの呼吸器合併症は、肺損傷を来しうる化学療法や胸部の放射線治療がリスクとなる。造血細胞移植の前処置に用いられるブスルファンやシクロホスファミド、放射線治療(TBI, 胸腹部照射)などである。CCSの呼吸機能障害は無症候性のものが多いものの、進行によって命にかかわる合併症となるため、早期に呼吸

機能障害を把握し、適切なタイミングでの治療介入の開始が重要である。また、肺の慢性移植片対宿主病(GVHD)に関連する閉塞性細気管支炎は、通常造血細胞移植の数か月後からみられ、呼吸機能検査では $\text{FEV}_{1.0}/\text{FVC}$ (1秒量/努力肺活量)比の低下、胸部CTでのair trapping やすりガラス陰影を認める。小児造血細胞移植患者における閉塞性細気管支炎の発生率は4~9%、死亡率は11~67%と報告されている¹³⁾。

妊孕性低下

妊孕性への影響は年齢によっても異なるが、精巣においては精原細胞が最も放射線や薬剤感受性が高く、ホルモン産生能よりも精子形成が障害されやすい。卵巣においては薬剤が卵胞とその周囲の結合組織に影響を与えることで原始卵胞数が低下する¹⁴⁾。放射線治療は原始卵胞に直接作用して数を減少される。妊孕性低下の高リスクとなる因子は全身照射、骨盤照射、シクロホスファミド $7.5\text{g}/\text{m}^2$ 以上の使用、テモゾロミド+頸部照射、30Gy以上の頭部照射などである。近年は、女性では思春期後の受精卵(胚)凍結、未受精卵凍結、卵巣組織凍結、思春期前の女兒も卵巣組織凍結で妊孕性温存を検

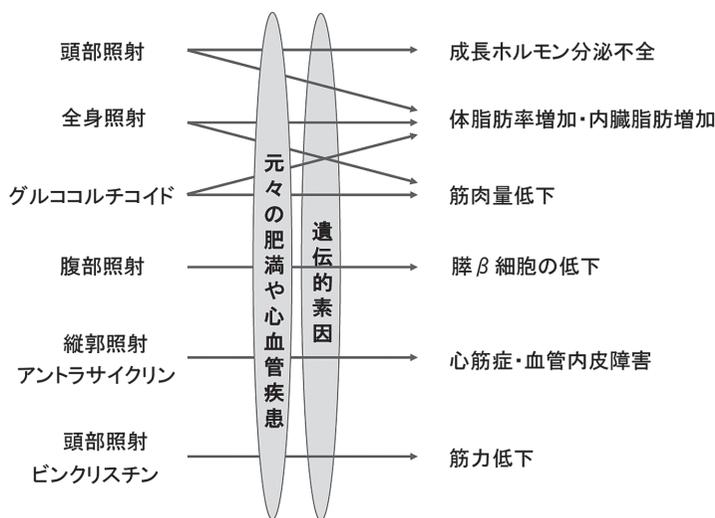


図2. CCSにおける代謝異常・心血管リスク悪化の概要

討されることが増えている。男性では精子凍結による治療後の妊孕性温存が行われている。本邦に過去に実施された小児内分泌内科医を対象とするアンケートの結果、CCSの内分泌診療においてもっとも困難を感じやすい項目は、妊孕性であった¹⁵⁾。

二 次 が ん

二次がんはCCSにおける現病以外の死亡原因で重要なものである。放射線治療が固形腫瘍と白血病の発症と関連し、アルキル化薬・プラチナ製剤・トポイソメラーゼII阻害薬の使用が急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症と関連する。アルキル化薬とプラチナ製剤は曝露後5~10年、トポイソメラーゼII阻害薬は曝露後6か月~3年で二次がんを発症しやすい。

移行期医療に望まれること

CCSの40%近くの方が何らかの内分泌・代謝障害をもち、成長や思春期に直接影響を与えることから、個々に対する適切な診療・対応がCCS患者のQOL改善・維持にとって重要な課題である。小児がんの治療の目的は単なる生存期間の延長だけではなく、治療後のQOLの改善についても目指していくことが望まれ

る。

様々な合併症について複数の医療機関・診療科へ通院が必要な場合があり、これら患者への支援には他職種の連携が望まれ、小児科から成人診療科への円滑な移行(トランジション)が重要である。また、大切なことは、移行期医療において、いかなる医療を受けるかの決定権は患者自身にあり、患者及びその家族の望まない成人診療科への転科を勧めるために使われてはならないという点である。患者本人が理解力と判断力に応じた説明を受けて決定し、または意見を表明することができることを医療者は常に留意すべきである¹⁶⁾。

そして、各患者のヘルスリテラシーを育てることで、自己決定権を持つ大人として、生きていくことが期待できうる。自らの疾患・現状を受け入れ・理解して大人になっていくことをサポートするためのシステムが成人移行支援であり、本学の移行期医療ワーキンググループが多診療科・多職種連携によって個々のニーズに寄り添った医療の提供に貢献できることを目指していく。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 354: 166-178, 2006.
- 2) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*, 355: 1572-1582, 2006.
- 3) Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Oeffinger KC. Aging and Risk of Severe, Disabling, Life-Threatening, and Fatal Events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 32: 1218-1227, 2014.
- 4) Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Namba N, Mushiake S, Hara J, Ozono K. *Endocrinological Analysis of 122 Japanese Childhood Cancer Survivors in a Single Hospital*. *Endocr J*, 55: 1055-1063, 2008.
- 5) 寺田和樹, 猪口孝一. 小児がん経験者における晩期合併症としての代謝内分泌疾患(血液). *日内会誌*, 108: 694-700, 2019.
- 6) Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Diabetes Endocrinol*, 3: 568-576, 2015.
- 7) Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism Following Radiotherapy. *Pituitary*, 12: 40-50, 2009.
- 8) Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*, 40: 711-767, 2019.

- 9) Hochberg Z, Kuten A, Hertz P, Tatcher M, Kedar A, Benderly A. The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells. *Radiat Res*, 94: 508-512, 1983.
- 10) 山崎文之, 木下康之, 岡田 賢, 唐川修平, 碓井智, 高安武志, 宇都宮朱里, 高野元気, 米澤 潮, 田口慧, 露口冴, 香川礼子, 坂田園子, 富永篤, 栗 薫, 杉山一彦. 小児・思春期の悪性脳腫瘍サバイバーの低身長と成長ホルモン補充療法. *小児の脳神*, 45: 351-357, 2020.
- 11) Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, Yamamoto M, Suda K, Takahashi M, Seo Y, Yano Y, Kitazawa R, Kitazawa S, Koga M, Okimura Y, Chihara K, Takahashi Y. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Hypopituitary Patients with GH Deficiency and the Impact of GH Replacement Therapy. *Eur J Endocrinol*, 167: 67-74, 2012.
- 12) Nakagawa R, Hosokawa-Tsuji A, Aoki Y, Takasawa K, Maru M, Nakajima K, Sutani A, Miyakawa Y, Tomizawa D, Kashimada K, Morio T. Total Body Irradiation for Hematopoietic Stem Cell Transplantation during Early Childhood Is Associated with the Risk for Diabetes Mellitus. *Endocrine*, 61: 76-82, 2018.
- 13) Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, Neuhaus ML, Bandera EV, Wang Y, Robien K, Basen-Engquist KM, Brown JC, Courneya KS, Crane TE, Garcia DO, Grant BL, Hamilton KK, Hartman SJ, Kenfield SA, Martinez ME, Meyerhardt JA, Nekhlyudov L, Overholser L, Patel AV, Pinto BM, Platek ME, Rees-Punia E, Spees CK, Gapstur SM, McCullough ML. American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guideline for Cancer Survivors. *CA. Cancer J Clin*, 72: 230-262, 2022.
- 14) Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, Rousselot P, Cayuela JM, Gabert J, Fegueux N, Pigué C, Huguet-Rigal F, Berthou C, Boiron JM, Pautas C, Michel G, Fièrè D, Leverger G, Dombret H, Baruchel A. Should Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *J Clin Oncol*, 21: 774-780, 2003.
- 15) Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility Preservation for Young Patients with Cancer: Who Is at Risk and What Can Be Offered? *Lancet Oncol*, 6: 209-218, 2005.
- 16) Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, Muroya K, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K. A Nationwide Questionnaire Survey Targeting Japanese Pediatric Endocrinologists Regarding Transitional Care in Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Clin Pediatr Endocrinol*, 29: 55-62, 2020.
- 17) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅, 南砂, 八尾厚史. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. *日児誌*, 118: 98-106, 2014.

著者プロフィール



中島 華子 Hanako Nakajima

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 病院助教

略 歴：2013年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2013年4月～2014年3月 市立福知山市民病院 臨床研修医

2014年4月～2015年3月 京都府立医科大学附属病院 臨床研修医

2015年4月～2018年3月 京都第二赤十字病院 後期専攻医

2018年4月～2022年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程
内分泌・免疫内科

2022年4月～京都府立医科大学 内分泌・代謝内科 病院助教（現職）

専門分野：内分泌・糖尿病

最近興味のあること：移行期医療

- 主な業績：1. [Nakajima H](#), Okada H, Yoshimura Y, Tanaka T, Hasegawa G, Mitsuhashi K, Kitagawa N, Okamura T, Hashimoto Y, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Yamazaki M, Hamaguchi M, Fukui M. Younger patients and low c-peptide immunoreactivity index but not nutritional states affect fasting blood ketone levels in Japanese with type 1 diabetes after sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor administration. *Diabetes Obes Metab*, **25**: 3682-3689, 2023.
2. [Nakajima H](#), Okada H, Kobayashi A, Takahashi F, Okamura T, Hashimoto Y, Nakanishi N, Senmaru T, Ushigome E, Hamaguchi M, Fukui M. Leucine and Glutamic Acid as a Biomarker of Sarcopenic Risk in Japanese People with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, **15**: 2400, 2023.
3. [Nakajima H](#), Okada H, Hamaguchi M, Kurogi K, Murata H, Ito M, Fukui M. Low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio is a predictor of diabetes incidence in Japanese people: Population - based Panasonic cohort study 5. *Diabetes Metab Res Rev*, **38**: e3553, 2022.
4. [Nakajima H](#), Nakanishi N, Miyoshi T, Okamura T, Hashimoto Y, Senmaru T, Majima S, Ushigome E, Asano M, Yamaguchi M, Mori J, Sakui N, Sasano R, Yamazaki M, Hamaguchi M, Fukui M. Inulin reduces visceral adipose tissue mass and improves glucose tolerance through altering gut metabolites. *Nutr Metab*, **19**: 50, 2022.
5. [Nakajima H](#), Okada H, Kogure A, Osaka T, Tsutsumi T, Tanaka T, Hasegawa G, Mogami S, Mitsuhashi K, Kitagawa N, Hashimoto Y, Yano M, Tanaka M, Kitamura A, Ishii M, Nakamura N, Kishi A, Ushigome E, Hamaguchi M, Fukui M. Multicenter, Open Label, Randomized Controlled Superiority Trial for Availability to Reduce Nocturnal Urination Frequency: Study Protocol for a TOP-STAR Study. *Diabetology*, **3**: 620-633, 2022.
6. [Nakajima H](#), Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Takahashi F, Yoshimura Y, Bamba R, Okamura T, Kitagawa N, Majima S, Senmaru T, Okada H, Nakanishi N, Ushigome E, Asano M, Hamaguchi M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of extracellular-to-intracellular fluid volume ratio on albuminuria in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional and longitudinal cohort study. *J Diabetes Investig*, **12**: 1202-1211, 2021.
7. [Nakajima H](#), Takewaki F, Hashimoto Y, Kaji Yama S, Majima S, Okada H, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Hamaguchi M, Yamazaki M, Tanaka Y, Oikawa Y, Nakajima S, Ohno H, Fukui M. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life (Basel)*, **10**: 195, 2020.
8. [Nakajima H](#), Hashimoto Y, Okamura T, Obora A, Kojima T, Hamaguchi M, Fukui M. Association between Sleep Duration and Incident Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Analysis of the NAGALA Study. *Kidney Blood Press Res*, **45**: 339-349, 2020.