

小児がん経験者（CCS）における性腺機能障害

国立成育医療センター第一専門診療部

横谷 進

はじめに

小児の悪性疾患には、白血病、悪性リンパ腫、脳腫瘍、小児固形腫瘍などが含まれ、「小児がん」と総称されている。小児がんに対する治療法の進歩はめざましく、この40年ほどの間に生命予後は急速に改善して、80%近い小児がん患者が長期生存できるようになった。しかし、小児がん自体やそれに対する強力な治療が、長期にわたる機能障害をしばしば引き起こすことから、こうした晩期合併症（late effects）への適切な対応が求められるようになった[1, 2]。小児がんからの長期生存者は、CCS（Childhood Cancer Survivors）と呼ばれ、日本では「小児がん経験者」と呼ばれている。CCSの晩期合併症のなかでは、内分泌機能障害がもっとも高い頻度で起こることがわかっている。そのなかでもっとも多いのは、成長ホルモン分泌不全、甲状腺機能障害（中枢性と原発性をともに含めて）、ついで性腺機能障害の順であるといわれている。北米では、若年成人の350～600人に1人がCCSであると報告されており、一般にいわれるようにこの40%が内分泌合併症をもつとすると、若年者の約900～1,500人に1人が内分泌合併症を有するCCSであることになる。

内分泌合併症は、基本的に生涯にわたることから、小児内分泌科医だけでなく、成人診療科医によってもCCSの内分泌合併症に関する知識が共有されることが必須である[3]。CCSの知識は決して新しい性質のものではないが、臨床的には、新たに注目されてきた重要な対象である。ここでは、性腺機能異常に焦点をあてて、紹介したい。

1. CCSのフォローアップの原則

CCSでは、原疾患とそれに対する治療内容がわかれば、どのような晩期合併症がどの時期にどれくらいの頻度で起こるかが、予測できるようになってきている。CCSのフォローアップにあたっては、起こりうる合併症とその頻度を念頭に置いて、タイムリーに検診を行い、合併症を早期診断して対処することが求められる。そうした方針に基づいて、ターゲットを絞ったフォローアップを

行うことが期待される。北米のChildren's Oncology Group（COG）が公開しているガイドラインは、そのための資料としてきわめて有用である[4]。本稿も、そうした「リスクに基づいたフォローアップ」を推進する臨床的な立場から記述する。

2. 中枢性性腺機能異常

中枢性性腺機能異常、すなわち、ゴナドトロピン（Gn）分泌の異常は、化学療法単独ではほとんど起こらない。脳腫瘍自体、あるいは、それに対する手術侵襲が視床下部に及んだ場合に起こるが、それより頻度が高いのは、頭蓋放射線照射による場合である。Gn分泌は、成長ホルモン（GH）分泌について放射線感受性が高い。一般に、放射線による視床下部下垂体障害は、照射線量に依存した頻度で起こり、また、線量が多いほど早く発症し、線量が少ないと10年にも及ぶ期間を経過した後に発症することがある。

思春期前の正常小児では、GnRHの脈動的分泌は振幅と頻度が低く抑えられている。18Gyを超える頭部照射を受けると、女子においてGnRH分泌の抑制が解除されて、早い年齢でGn-性腺系が賦活化され、しばしば思春期早発症を来す。機序は明らかでないが、GABAニューロンの放射線障害がより起こりやすいためではないかと推測されている。30Gyを超えると男子でもその可能性がある[5]。思春期早発症は、低年齢で性発達が起こること自体の心理的・社会的な問題以外に、早期の骨成熟により最終的に成人低身長を来すことも臨床的な問題であり、適切な時期の治療導入（通常はGnRHアゴニストによる治療）が考慮されなければならない。

頭部照射線量が40Gyを超えると、GnRH分泌が障害されて、しばしば中枢性性腺機能低下症を起こす。発症までに時間がかかるために、思春期早発症の経過中に、しだいに中枢性性腺機能低下症が完成してゆくことも珍しくない。また、40Gy以上では、高プロラクチン血症を併発して、これも性腺機能を抑制する可能性もある[5]。

性腺機能低下症の症状は、原発性・中枢性によらず、性発達の到達段階に依存している。思春期前の発症であれば思春期の遅発（待っていても二次性徴が現れない）

として現れるが、思春期が始まっていれば思春期の進行の停止、月経周期まで確立していれば早発閉経（premature menopause）または早発卵巣機能不全（premature ovarian failure, 以下、POF）として現れる。当然のことながら、こうした現れ方をよく知ったうえでフォローアップしてゆく必要がある。

3. 精巣の障害

小児では精巣の腫瘍はきわめて珍しく、他の悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法によって障害されることが問題になる。

化学療法剤のなかで重要なのはアルキル化剤で、一般的にはそのDNA合成阻害作用によって細胞分裂が活発な細胞（精細管の胚細胞など）を障害すると考えられる。予想されるように、アルキル化剤治療ではLeydig細胞障害（すなわちテストステロン分泌障害）は、軽度（ただLHが上昇する症例は珍しくない）で一過性であることが多く、二次性徴は正常の過程で進行する[6]。一方、精子形成障害は、薬剤によっても重度かつ永続的に起こりうる。Cyclophosphamideでは、 $7.5\text{g}/\text{m}^2$ 未満の投与量で精子形成は保たれるが、 $25\text{g}/\text{m}^2$ を超えると精子形成障害の危険が非常に高くなる。思春期前の小児では、配偶子形成が不活発であるために精子形成障害が起こる率は低いといわれるが、必ずしも守られるわけではない。Ifosfamideではcyclophosphamideと似た影響が予想されるが、その $1.1\text{mg}/\text{m}^2$ がcyclophosphamideの $3.8\text{mg}/\text{m}^2$ に相当するという報告がある。Cisplatinでは、 $600\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると乏精子症・無精子症が起こるが、可逆的であるといわれる[6]。COGによるガイドラインでは、3サイクル以上のMOPP療法、 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 以上のbusulfan、 $7.5\text{g}/\text{m}^2$ 以上のcyclophosphamideがとくに高い危険因子として挙げられている[4]。

放射線による障害では、思春期前では 20Gy 、思春期後では 30Gy を超える線量がLeydig細胞障害の危険因子であるといわれる。一方、精子形成障害は、きわめて低い線量で起こることが知られており、 1Gy 以下でも精子形成障害が起こり（閾値は知られていない）、 3Gy を超えると永続的な無精子症となることが多く、 6Gy を超えるとほぼ無精子症は回復しない[4]。

成人では、がん治療前の精子凍結保存が、学会や委員会からの見解や報告に基づいて広く行われつつある。小児についても、思春期が進んだ年齢では考慮されてきて

いるが、思春期前の男子については、技術的のみならず倫理的な問題が解決されなければならない[7]。

4. 卵巣の障害

アルキル化剤の卵巣に対する作用では、精巣の場合と異なり、配偶子形成と性ホルモン産生の感受性の差は大きくない。思春期前の卵巣は、アルキル化剤の細胞毒性に抵抗性を示すことがよく知られている。それは、より多くの原始卵胞を保有しているためと説明されている[6]。18歳を超えた北米のCCS 3,390例のフォローアップでは、215例（6.3%）にPOFが認められ、単回帰分析では、cyclophosphamide (OR 3.4), busulfan (OR 9.9), procarbazine (OR 3.4) など7種のアルキル化剤すべてが有意であった。重回帰分析で有意であった危険因子は、procarbazine（年齢を問わず）とcyclophosphamide（13～20歳）であった[8]。高い障害発生率で一般によく知られているのは、procarbazineとmechlorethamineである。Cyclophosphamideは単独では、他のアルキル化剤に比べて毒性が低く、思春期前では $25\text{mg}/\text{m}^2$ にも耐えられると報告されているが、busulfanとの併用や放射線療法との併用では、卵巣機能不全の危険が大きくなる。

放射線照射の卵巣への影響では、両側卵巣が照射野に入ることが、卵巣機能不全を引き起こす主要な因子であることが知られている。したがって、照射野の慎重な決定が重要であり、該当する場合には卵巣固定術も考慮に値する。薬剤感受性と同様に、放射線感受性も思春期前後で異なっており、思春期以降では、より感受性が高い。COGのガイドラインでも、思春期開始前には 10Gy を超えると危険因子となるが、思春期開始後では 5Gy 以上で卵巣機能不全が起こりうるとされている[4]。腫瘍治療後に月経の認められた719例のCCSのフォローアップ研究では、手術療法単独に比べて化学療法・放射線療法併用では、POFの危険率が2.58倍高かった。また、初回妊娠率は、手術単独に比べて腹部骨盤部放射線では23%低下しており、この低下は、思春期後に診断された群に限られていた[9]。

CCSでは、妊娠経過はほとんど通常と異ならない。しかし、4,029回の妊娠についての報告では、流産が17%でやや多く、放射線照射例でその危険率が高かった（有意差なし）。出生体重は、 $2,500\text{g}$ 未満である相対危険率が1.84と高かった（ $P=0.03$ ）[10]。子宮への放射線照射が子宮の線維症や発育不全を引き起こす可能性も指摘

されている(思春期前では20Gy, 思春期後では40~50Gyを超えることが危険因子となる)。現在のところ, 出生する子どもの奇形, 染色体異常, がんの発症に関して, それらが増加するとは考えられていない。

おわりに

男女いずれの場合も, 性腺機能不全では, 中枢性にしても原発性にしても, ホルモン補充療法が思春期から成人期を通じて適切に行われることが望まれる。挙児を目標とした治療も, 中枢性の場合には成功する率が高くなっており, また, 原発性でも補助生殖医療により可能性が増しつつある。

他の原因による性腺機能不全と同様に, CCSの場合にも適時かつ適切に診断され, 長期にわたる補充療法と必要な生殖医療が成人期を通じて行われるような体制作りが強く望まれる。

文 献

1. 石田也寸志 (2006) 北米 Childhood Cancer Survivors Study による小児がん経験者の長期的な問題点 - 第1編. 日本小児科学会雑誌110, 1513-1522.
2. 石田也寸志 (2006) 北米 Childhood Cancer Survivors Study による小児がん経験者の長期的な問題点 - 第2編. 日本小児科学会雑誌110, 1523-1533.
3. 横谷 進 (2008) 臨床医に必要な CCS の知識. 日本内分泌学会雑誌84 Suppl, 7-10.
4. Children's Oncology Group (2006) Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Ver2.0. <http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines.pdf>
5. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L (2008) Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. Horm Res 69, 65-74.
6. Cohen LE (2005) Endocrine late effects of cancer treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 34, 769-789.
7. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2005) Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril 83, 1622-1628.
8. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA (2006) Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 91, 1723-1728.
9. Chiarelli AM, Marret LD, Darlington G (1999) Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. Am J Epidemiol 150, 245-254.
10. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, Pendergrass W, Robison LL (2002) Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Am J Obstet Gynecol 187, 1070-1080.