

小児がん経験者（CCS）のための
内分泌フォローアップガイド

日本小児内分泌学会
CCS 委員会

横谷 進 西 美和 河野 斉 安達 昌功 石黒 寛之 大竹 明 田島 敏広
藤原 幾磨 堀川 玲子 依藤 亨 有瀧健太郎 三善 陽子

はじめに

小児がん治療の進歩は著しく、5年生存率は70～80%に達するようになった。本邦にも数万人以上の小児がん経験者（Childhood Cancer Survivors, CCS）が存在し、成人期を迎えた CCS の数は20～39歳の成人の約700人に1人といわれている。一方、治療終了後にさまざまな合併症を有する CCS も珍しくなく、とくに内分泌合併症は最も頻度が高く、また、成長や思春期に直接に影響を与え、さらに、ほとんどが一生にわたることから、内分泌合併症を適切に診療することは非常に重要な課題である。どのような内分泌合併症が起こりうるかは、原疾患や行われた治療によって危険をある程度予測できるので、そのような危険因子に基づいた長期フォローアップと、小児内分泌専門医¹⁾を含む連携体制の構築が強く望まれる。

本フォローアップガイドは、小児がん治療中、また CCS のフォローアップに関わるすべての医師が、適切に急性期、および、晩期の内分泌合併症に初期対応できることを目標にして、作成された。

このように本フォローアップガイドは医師向けに作成されたが、日本小児内分泌学会ホームページ等に公表することにより、誰でもいつでも利用できるようにした。それは、医師だけでなく、CCS 本人、家族、医師以外の医療・福祉関係者等が協力して晩期合併症に取り組むための助けとなることを期待したからである。ただし、医師向けの内容であることから、判りにくかったり親切に説明していなかったりする点もあると思われる。また、内分泌合併症の記載が一般論で書かれていることから、CCS ひとりひとりに適合する情報がすぐには得にくいことも予想される。そうしたことから、本フォローアップガイドを参考にしながらも、ひとりひとりに合ったフォローアップの方法は、主治医とともに決めていただきたい。

本フォローアップガイドの作成過程は、次のようである。すなわち、日本小児内分泌学会 CCS 委員会において、2007年より準備を開始し、各委員が下の表に示したように分担執筆し、全員で原稿を読み合って改訂を繰り返した。その過程で2010年6～8月に日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）長期フォローアップ委員会、日本小児血液学会造血細胞移植委員会、日本脳腫瘍学会理事、がんの子供を守る会、菜の花会等からの意見をいただき、可能な限りそれらを取り入れた。このようにして作成した委員会案を、さらに日本小児内分泌学会の学術集会（2010年10月）やホームページを通して学会員から意見を募集し、それらを反映して最終的に完成したものである。

¹⁾本文での「専門医」とは、日本内分泌学会認定「内分泌代謝専門医（小児科）」、あるいは、「日本小児内分泌学会評議員」であることなどが目安になるが、そうした資格の有無に限らず、その領域の診療を専門的に行っている医師を示す。

表 各章の分担執筆者

項目	執筆者
はじめに	横谷
本フォローアップガイドの使い方	石黒、横谷
1. 成長ホルモン系	西、田島
2. 性腺系	堀川、安達
3. 副腎系	田島、藤原
4. 甲状腺系	大竹、西
5. 肥満・脂質代謝	安達、河野
6. 糖代謝	有瀧、大竹
7. 骨代謝	藤原、三善
8. 水電解質代謝	依藤、横谷
9. 高血圧、レニン・アンギオテンシン系	河野、有瀧
付記：医療費助成について	有瀧、西、横谷

2011年9月 初版公開 (ver 1)

2012年3月 改訂 (表題変更、用語適正化 ver 1.1)

2016年6月 改訂 (参考文献、資料適正化 ver1.2)

本フォローアップガイドの使い方

本フォローアップガイドの構成については、9項目の内分泌合併症を挙げ、それぞれについて、(1) 概要 (2) 臨床像 (3) 診断と治療 (4) フォローアップ項目 (5) 専門医への紹介の基準、に分けて記載した。

表1と表2は、本ガイドブックのサマリーに相当しており、そこを入口として本文の必要な項目を読むことができるので、それらの表は、ガイドブックの初めに掲載した。

表1 治療別内分泌合併症一覧表：行われた治療別に、起こりうる内分泌合併症を表示
表2 内分泌合併症別一覧表：9項目の内分泌合併症の概略を記載

また、巻末には、参考資料を添付した。

フォローアップガイド使用例

現在14歳の女子。7歳時に急性リンパ性白血病に対して造血細胞移植が施行された。移植前処置は全身性放射線照射(TBI)とアルキル化剤が使用された。急性、慢性移植片対宿主病(GVHD)は発症せず経過した。

手順 その1

表1 治療別内分泌合併症一覧表

今までに受けてきた治療の項目を囲む。治療に対応してどの内分泌系の合併症が起こりうるかを知ることができる(◎：可能性が高い ○：可能性が充分ある △：可能性があり得る)。

- ① 放射線照射：「全身照射」を囲む(○：性腺系、甲状腺系、骨代謝、△：成長ホルモン系、肥満・高脂血症、糖代謝、水電解質代謝、高血圧)
- ② 化学療法剤：「アルキル化剤」を囲む(◎：性腺系、△：水電解質代謝、高血圧)

表1 治療別内分泌合併症一覧表

	成長ホルモン系	性腺系	副腎系	甲状腺系	肥満 高脂血症	糖代謝	骨代謝	水電解質代謝	高血圧
放射線照射									
頭蓋照射									
大量 (>30Gy)	◎	◎	○	◎	◎	○			△
中等量 (>18Gy)	◎	◎*	△	◎	◎	○			△
少量 (7~12Gy)	△	△		△	△	△			△
全身照射 (TBI)	△	○		○	△	△	○	△	△
アルキル化剤 (ブスルファン、シク ロホスファミドなど)		◎						△	△
化学療法剤		○							
メソトレキセート							○	△	△
重金属					○			○	○
ステロイド剤					○	○	○		○
L-アスパラギナーゼ						△			

◎：可能性が高い ○：可能性が充分ある △：可能性があり得る

* 中枢性思春期早発症の可能性があるが、次第に性腺機能低下症に移行する場合もある。

手順 その2

表2 内分泌合併症別一覧表

表1で示された可能性が高い内分泌系の合併症を、表2で概観する。「臨床像」、「フォローアップの項目」、「リファアの基準」などが容易に分かるので、それを参考にフォローを行う。

- ① 表 1 で◎ (性腺系)
 - ② 表 1 で○ (甲状腺系、骨代謝)
 - ③ 表 1 で△ (成長ホルモン系、肥満・高脂血症、糖代謝、水電解質代謝、高血圧)
- } 表 2 でこれらの項目を概観する

手順 その3

9項目の各内分泌合併症

各内分泌合併症の詳細（概要、臨床像、診断と治療、フォローアップ項目、専門医への紹介基準）については、本文を参照する。

表1 治療別内分泌合併症一覧表

		成長 ホルモン	性腺系	副腎系	甲状腺系	肥満 高脂血症	糖代謝	骨代謝	水電解質	高血圧
放射線照射	頭蓋照射									
	大量 (>30 Gy)	◎	◎	○	◎	◎	○	△***	△	△
	中等量 (>18 Gy)	◎	◎*	△	○	○	○	△***		△
	少量 (7-12 Gy)	△			△	△	△			△
	局所照射		◎		◎				○	△
	全身照射 (TBI)	△	○		○	△	△	○	△	△
化学療法剤	アルキル化剤 **		◎						△	△
	アントラサイクリン		○							
	メソトレキセート							○	△	△
	プラチナ製剤					○			○	○
	ステロイド剤					○	○	○		○
	L-アスパラギナーゼ						△			

◎：可能性が高い ○：可能性が充分ある △：可能性があり得る

* 中枢性思春期早発症の可能性があるが、次第に性腺機能低下症に移行する場合もある。 ** ブスルファン、シクロホスファミドなど。

*** GHD や中枢性性腺機能低下症を伴った場合

表 2 内分泌フォローアップガイド、合併症別一覧

(*太字・下線部は、初出の項目を示す。)

表 2-1

1 成長 ホル モン (G H) 系	晩期合併症	原因となる治療 (危険因子)			臨床像	*フォローアップの 項目	リファアの 基準	通常行 われる 治療
		化学療法	放射線治療	手術				
	GH 分泌不全性低身長症 (GHD) 成人 GH 分泌不全症 (成人 GHD)		頭部照射 > 18 Gy (小児では 18 Gy 以下で GHD となる可能性がある)	視床下部・下垂体を含む手術	低身長 成長速度の低下 (成長曲線の傾きが低くなる) 成人 GHD では、易疲労感・集中力低下・気力低下・肥満など。 GH 以外の他の下垂体前葉ホルモン分泌不全が 2 種以上あれば GHD (とくに重症 GHD) を疑う	<u>身長・体重 (年 2-4 回)</u> <u>成長曲線作成</u> <u>二次性徴 (Tanner 分類)</u> (年 2-4 回) <u>骨年齢 (年 1-2 回)</u> <u>IGF-I (年 1-2 回)</u> <u>TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、LH、FSH、PRL、テストステロン (男子)、エストラジオール (女子)、血糖、HbA1c (年 2 回)</u>	低身長 (<-2SD) または成長速度の低下 成人 GHD を疑わせる症状・所見がある	GH 治療

表 2-2

	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
2 性 腺 系	中枢性 (低ゴナドトロピン性) 性腺機能低下症		頭部照射 > 30 (~40) Gy	視床下部・下垂 体を含む手術	二次性徴の欠如・遅 発、ないし性成熟の 停止	身長・体重（年 2-4 回） 成長曲線作成 二次性徴（Tanner 分類） （年 2-4 回） 骨年齢（年 1-2 回） LH・FSH テストステロン（男） エストラジオール（女） （年 1-2 回）	男子 15 歳、女子 14 歳以降で二次 性徴が未発現。 （危険因子がある 場合は、年齢をこ れより 1~2 年引き 下げる。）	【男性】 男性ホル モン補充 療法 hCG・rh- FSH 療法 【女性】 女性ホル モン補充 療法
	原発性 (高ゴナドトロピン性) 性腺機能低下症	アルキル化 剤 アントラサ イクリン	精巣照射> 20 Gy 卵巣照射> 10 Gy （配偶子形成はより 少線量で障害） 腹部・骨盤照射	性腺摘出術				
	思春期早発症		頭部照射 18 Gy < < 30 Gy	視床下部を含む 手術	早期の二次性徴発 現		男子 9 歳、女子 7.5 歳未満で二次 性徴が発現	GnRH ア ナログ治 療*

* 高用量放射線治療後には一過性中枢性思春期早発の後に、永続性の性腺機能低下症となることがあるので、小児内分泌専門医と相談する。

表 2-3

3 副 腎 系	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
	中枢性副腎皮質機能低下症 (ACTH 分泌不全症)		頭部照射 > 40 Gy	視床下部・下垂体を含む手術	易疲労感、体力減少、悪心・嘔吐 低血圧、低血糖、低Na血症	身長・体重（年 2-4 回） <u>血圧（年 1-2 回）</u> <u>検尿、一般生化学検査（血糖・電解質を含む）</u> <u>（年 2 回）</u> <u>血清コルチゾール</u> <u>血漿 ACTH（可能であれば朝 8:00 頃の採血）</u>	非特異的症狀が持続し、副腎機能低下が疑われる場合。または、血清コルチゾール濃度の低下（朝 8:00 で ≤10 μg/dl）	ヒドロコルチゾン補充。[ストレス時には 2~3 倍（状態により 4~5 倍）に増量する。]

表 2-4

	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
4 甲 状 腺 系	中枢性甲状腺機能低下症 (TSH 分泌不全症)		頭部照射 > 40 Gy	視床下部・下垂体を含む手術	嗄声、易疲労性、体重増加、乾燥肌、寒冷不耐症、頭髪乾燥、脱毛症、便秘、無気力、低身長、成長速度の低下（成長曲線の作成が重要）、二次性徴の遅れ、月経不順、徐脈、低血圧	身長・体重（年 2-4 回） <u>髪と皮膚の性状</u> <u>イソジンによる含嗽、抗けいれん剤内服の有無</u> 骨年齢（年 1-2 回） <u>甲状腺触診と甲状腺超音波</u>	左記症状・所見に異常のある場合	レボチロキシン Na (L-T4) 補充
	甲状腺結節（腫瘍）		頭部・局所・全身照射 > 25 Gy		甲状腺機能低下を伴う場合は上記と同じ	<u>TSH、Free T4</u> <u>(年 1-3 回)</u> <u>サイログロブリン (Tg)</u> <u>(甲状腺癌・結節(腫瘍)の危険因子のあるとき、年 1-2 回)</u>		甲状腺機能低下症があれば L-T4 補充
	甲状腺癌		頭部・局所・全身照射 とくに 20-30 Gy		多くは自覚症状なし			外科治療。甲状腺機能低下症があれば L-T4 補充
	原発性甲状腺機能低下症		頭部・局所・全身照射 > 10 Gy (> 20 Gy で極めて危険)	甲状腺の部分・全摘出術 放射性ヨードや MIBG による治療	嗄声、易疲労性、体重増加、乾燥肌、寒冷不耐症、頭髪乾燥、脱毛症、便秘、無気力、低身長、成長速度の低下（成長曲線の作成が重要）、二次性徴の遅れ（時に早発）、月経不順、徐脈、低血圧			L-T4 補充

	原発性甲状腺機能亢進症		頭部・局所照射		神経過敏、手指振戦、暑さに弱い、多汗、体重減少、食欲亢進、下痢、頻脈、動悸、眼球突出、筋力低下、甲状腺腫	身長・体重（年 2-4 回） 脈拍数 、 血圧 眼球の観察 髪と皮膚の性状 精神神経症状 骨年齢（年 1-2 回） TSH、Free T4 （年 1-3 回）	左記症状・所見に異常のある場合	まず抗甲状腺剤* （第一選択はチアマゾール） 難治性のものに放射性ヨード、または甲状腺切除術
--	-------------	--	---------	--	--	--	-----------------	--

* 抗甲状腺剤がかえって害をなす可能性のある無痛性甲状腺炎による破壊性甲状腺中毒症も存在するので、機能亢進状態を確認したら専門医にすぐに紹介すること。

表 2-5

	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
5 肥満・脂質代謝	肥満		頭部（視床下部）照射 > 20 Gy	視床下部への侵襲	肥満 メタボリックシンドローム類似の所見（内臓脂肪増加、中性脂肪高値、HDL-コレステロール低値、インスリン感受性低下）	身長・体重（年 2-4 回） （体重は毎月測定も考慮） <u>肥満度・BMI で評価</u> 血圧（年 1-2 回） <u>腹囲</u> <u>睡眠時無呼吸の有無</u> <u>体脂肪率</u> <u>総コレステロール</u> <u>LDL-コレステロール</u> <u>HDL-コレステロール</u> <u>中性脂肪（年 1-2 回）</u>	1. 肥満の出現（肥満度：20%以上、幼児では 15%以上、BMI:95 パーセントイル以上、幼児では 90 パーセントイル以上、男子 18 歳以上・女子 16 歳以上では BMI 25 以上、または、急速な体重増加） 2. 総コレステロール ≥ 220 mg/dL、LDL-コレステロール ≥ 140 mg/dL、中性脂肪（空腹時） ≥ 140 mg/dL（14 歳まで）、 ≥ 150 mg/dL（14 歳以上）、HDL-コレステロール < 40 mg/dL	健全な生活習慣の獲得・維持

表 2-6

	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
6 糖 代 謝	糖尿病 耐糖能異常	糖質コルチコイドの長期使用	頭部照射 > 18 Gy (メタボリックシンドローム) > 20 Gy (肥満) > 50 Gy (視床下部性肥満)	視床下部・下垂体を含む手術 (視床下部性肥満)	口渇・多飲・多尿 (無症状の事も多い)	身長・体重 (年 2-4 回) (体重は毎月測定も考慮) 肥満度・BMI で評価 血圧 (年 1-2 回) 腹囲 体脂肪率 <u>空腹時血糖</u> <u>尿糖</u> <u>HbA1c</u>	1. 肥満の出現 (5.項-肥満・脂質代謝参照) 2. 糖尿病の疑い、または、耐糖能異常の出現 3. メタボリックシンドロームの診断基準に該当する場合	栄養・運動療法 経口糖尿病薬 インスリン
	急性膵炎に伴う膵内分泌合併症（晩期合併症としてはまれ）	L-アスパラギナーゼ使用 糖質コルチコイド併用でリスク増大			口渇・多飲・多尿 糖尿病性ケトアシドーシスまたは高浸透圧性非ケトン性昏睡	L-アスパラギナーゼ使用時に急性膵炎を発症した場合は、血糖およびインスリン測定	急性膵炎に高血糖を合併した場合	インスリン治療 全身管理（急性膵炎の治療を含む） 集中治療が必要となる可能性あり

表 2-7

7 骨粗鬆症	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
	骨粗鬆症	ステロイド剤、メソトレキサート	頭部照射 全身照射 (TBI)		腰痛・背部痛 身長低下 易骨折性	身長・体重（年 2-4 回） <u>胸腰椎 X 線撮影</u> <u>腰椎骨密度 (DXA 法)</u> (年 1-2 回)	「臨床像」の症状を認める場合 骨密度 (Z スコア) < -2 SD	ビタミン D 投与 ビスフォスフォネート考慮

表 2-8

	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
8 水 電 解 質 代 謝	中枢性尿崩症			視床下部・下垂体を含む手術	多飲・多尿 高 Na 血症 治療中の低 Na 血症	1. 身長・体重(年 2-4 回) 血圧 (年 1-2 回、および症状のあるとき) 2. 検尿、一般生化学検査(血糖・電解質を含む) (年 2 回、および症状のあるとき) 必要に応じて、血漿浸透圧、尿浸透圧、血漿 AVP、尿 NAG、 β 2MG、クレアチニンクリアランス、画像検査の追加 3. 尿量・飲水量のチェック 問診で異常が疑われた場合には、尿量・飲水量の測定、血漿浸透圧、尿浸透圧、血漿 AVP、尿 NAG、 β 2MG の追加	新規発症、または既存疾患のコントロール不良であれば、全例内分泌専門医へ	デスマプレシン点鼻・内服
	中枢性塩喪失症候群（晩期合併症としてはまれ）				低 Na 血症			喪失した塩分 (NaCl) の補充
	ADH 不適切分泌症候群（晩期合併症としてはまれ）	ビンクリスチン、ビンブラスチン、シクロホスファミド、シスプラチン、イホスファミド、メルファラン						水分制限
	特発性高ナトリウム血症		頭部照射 > 40 Gy		高 Na 血症			水分補充
	中枢性副腎皮質機能低下症 (ACTH 分泌不全症)				低血糖、低血圧、ときに低 Na 血症			ヒドロコルチゾン補充。[ストレス時には 2~3 倍(状態により 4~5 倍)に増量する。]
	腎機能障害による水・電解質異常	シクロスポリン A、タクロリムス、シスプラチン、カルボプラチン、イホスファミド、メソトレキセート	腹部照射 > 15 Gy Fractionated TBI > 12 Gy		低 Na 血症、高 K 血症、低 K 血症、高 P 血症、低 P 血症、低 Mg 血症、高尿酸血症			新規発症、または既存疾患のコントロール不良であれば、全例腎専門医へ

表 2-9

9 高 血 圧 、 レ ニ ン ・ ア ン ギ オ テ ン シ ン 系	晩期合併症	原因となる治療（危険因子）			臨床像	フォローアップの項目	リファアの基準	通常行われる治療
		化学療法	放射線治療	手術				
	高血圧 （腎障害に伴う）	イホスファミド、シスプラチン、メソトレキセート	頭部照射 全身照射 (TBI)	腎摘出	腎機能障害 高血圧	血圧（年 1-2 回） 検尿、一般生化学検査 （BUN・Cr・電解質を含む）	高血圧診断基準に準ずる	降圧剤 食事療法 腎保護療法
	高血圧 （肥満に伴う）		頭部（視床下部） 照射 > 18-20 Gy		過体重 肥満 メタボリックシンドローム 高血圧	身長・体重（年 2-4 回） 血圧（年 1-2 回） 血糖、インスリン、脂質 （年 1 回）	高血圧診断基準に準ずる メタボリックシンドロームの診断基準に該当する場合	降圧剤 食事療法 運動療法
	高血圧 （動脈狭窄に伴う）		頸部照射 > 40 Gy		鎖骨下動脈狭窄 上腕の脈拍減弱、上肢の皮膚蒼白・冷感、血圧の左右差	血圧（年 1-2 回）	症状出現時	

1. 成長ホルモン（GH）系

(1) 概要

小児期の脳腫瘍・白血病・その他の固形腫瘍の治療後には、下垂体機能低下症を合併することが多く、その中でも GH 分泌不全症（GHD）を呈することが多い。白血病よりも脳腫瘍に下垂体機能低下症の合併が多い。

頭蓋照射が危険因子とされている。その他に脳腫瘍そのものや手術に起因する場合などがある。頭蓋照射量と視床下部・下垂体機能異常との関係では GHRH-GH 系が最も radiosensitive である。頭蓋照射（12～）18 Gy 以上で GHD を合併する危険性がある。小児期では、7～12 Gy でも GH neurosecretory dysfunction（GHND, GH 神経分泌異常）を呈する場合がある。GHND は、薬物による GH 分泌刺激試験では正常であるが、生理的 GH 分泌能は低下している。日本では GH 治療の適応にはなっていない。また、成人の CCS では、40 Gy 以下では GHND の存在はないか稀であるとの報告がある。

GHD は、頭蓋照射後の年数とともに増加するので、1 回だけの GH 分泌刺激試験が正常であっても、GH 分泌能はその後も正常とは限らない。また、頭蓋照射による下垂体ホルモン分泌障害は、照射量やフォロー期間にもよるが GH、LH・FSH、ACTH、TSH の順に分泌不全が出現しやすいので、GH 以外の 2 種類の下垂体ホルモン分泌不全があれば、GHD が存在する可能性が高い。

(2) 臨床像

- 1) 小児 GHD、すなわち GH 分泌不全性低身長症（年齢的に成人でも骨端線が未閉鎖であればその場合も含む）：低身長、身長の伸び不良。
 - 成長曲線の作成が重要である。
 - 脊髄照射は、脊椎骨への照射のために座高の伸びに悪影響を与える。
 - 頭蓋咽頭腫で体重増加を伴う場合など、一部の症例では、GHD にもかかわらず GH 治療なしに身長が伸びる“growth without growth hormone”という病態が見られるが、次第に身長の伸びは不良となることも多い。
- 2) 成人 GHD（年齢的に小児でも骨端線が閉鎖していればその場合を含む）：易疲労感、スタミナ不足、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下、体脂肪の増加、筋肉量の低下、メタボリックシンドローム。

(3) 診断と治療

1) 小児：

身長発育：現在の身長が同性、同年齢の -2 SD 以下、あるいは年間の成長速度が 2 年以上にわたるか否かを問わず標準値の -1.5 SD 以下で経過している場合。器質的頭蓋内病変（頭蓋照射を含む）のある場合では 1 種類の GH 分泌刺激試験で頂値 3 ng/ml 以下（GHRP-2 試験では、10 ng/ml 以下）である。そ

れ以外の場合に、2種類のGH分泌刺激試験で頂値6 ng/ml以下（GHRP-2試験では、16 ng/ml以下）である。（日本内分泌学会ホームページから診断の手引き参照可能 <http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/index.html>）

治療には、GH 0.175 mg/kg/週を週6～7日に分けて皮下注する。肥満（肥満度20%以上（幼児では15%以上）またはBMI 90パーセントイル以上）を合併していれば、GHの使用量は実測体重ではなく、「理想体重* x 1.2」に相当する量で治療することが一般的である。*資料4または5による性別・身長別標準体重を用いることが多い。

2) 成人：

日本でのGH治療は重症GHDのみが保険診療の対象である。成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成24年度改訂）

（<http://rhhd.info/pdf/001010a.pdf>）を参照。GHの少量（3 μg/kg/日）から開始し、臨床症状、血中IGF-I値をみながら4週間単位で増量し、副作用がみられず、かつIGF-I値が年齢・性別基準範囲内に保たれるように、適宜増減する。ただし、1日治療量として1 mgを超えない。

3) 小児期から成人へのトランジション：

小児期発症GHDにおいて、小児期に成長促進を目的とするGH治療を行っていた場合には、小児期のGH治療を終了後に、1か月以上の休薬を経て、成人GHDか否かの診断を行う。なるべく、中断間隔が長くならないようにGH治療を再開することが勧められる。日本小児内分泌学会ホームページ 学会ガイドライン「成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン」

（<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>）を参考にする。

4) 注意点

- インスリン負荷試験、グルカゴン負荷試験：低血糖が起きることがあるので注意する。

GH治療前に、甲状腺機能低下症や副腎皮質機能低下症を合併しているかどうかを確認する。甲状腺機能低下症や副腎機能低下症を合併していれば、まず副腎皮質ホルモンを十分補充してから甲状腺ホルモンを補充する。その後GH治療を開始する。GH分泌刺激試験は、肥満やステロイド剤内服中では反応の低下、低栄養状態では反応の亢進がみられる。GH治療開始後は栄養を改善するとともに適切な運動も必要である。

- 元の腫瘍の再発の危険性は治療終了後2年以内が多いので、可能ならGH治療開始は2年後から開始する。ただ、本人・家族の早期の治療開始希望がある場合や歴年齢、骨年齢、Tanner stageが成人に近く伸びる期間が

あまりない場合には、本人・家族と相談して2年以内にGH治療を開始する場合もある。残存腫瘍があれば、GH治療は原則として禁忌であるが、本人・家族とよく相談しGH治療するかどうか判断する。

- GH治療と二次性腫瘍（良性、悪性両方含む）発症との因果関係は明らかではない。
- GH治療中は、血清IGF-I値が基準値の+2SD値を上回らないようにGH治療量を調整する。

(4) フォローアップ項目

- 1) 身長・体重の測定：小児期：年2～4回。成人期：体重、年1～2回、成長曲線の作成
- 2) 骨年齢：二次性徴発来までは年1回、発来後は年1～2回（骨成熟完了まで）
- 3) 二次性徴をTanner分類で評価する。
- 4) 検尿、検血一般、一般生化学検査以外に、IGF-I、TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、LH、FSH、PRL、テストステロン（男子）、エストラジオール（女子）、血糖、HbA1cなども年2回位検査する。GH治療前・中のFT4低値に注意する（FT4低値のときに、TSHは必ずしも異常値にはならない）。
- 5) 可能なら体組成（体脂肪率など）、骨密度検査（DXA法）を年1回。

(5) 専門医への紹介の基準

基本的に上記フォローアップ項目に異常を認めた場合は、すべて専門医に紹介の必要がある。

資料：以下の資料については、巻末を参照。

資料1. 横断的標準成長曲線

参考文献：

- 1) Darzy KH, et al. Pituitary 2009; 12: 40-50
- 2) Nandagopal R, et al. Horm Res 2008; 69: 57-74
- 3) Brownstein CM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4422-27
- 4) Chrousos GP et al. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1135-1139
- 5) Radovick S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1195-1200

2. 性腺系

(1) 概要

性腺系の障害は、中枢性と原発性（末梢性）に分類される。

脳腫瘍では視床下部・下垂体腫瘍の多くに中枢性の異常、すなわちゴナドトロピン分泌異常が認められ、その他の部位の腫瘍でも放射線照射やマスキングにより同様の障害が認められる。ゴナドトロピン系の分泌障害は、分泌不全だけではなく分泌亢進も来しうる点で特徴がある。視床下部・下垂体に対する放射線照射は、線量が 18 Gy 以上で視床下部を活性化して思春期早発症を来し、約 30 Gy 以上になるとゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下症をきたす危険性が上昇する。思春期早発症をきたす頻度は女児の方が男児より高い。

固形腫瘍や血液腫瘍の場合は、その発生部位と治療により原発性性腺機能低下をきたす。原発性性腺機能低下は、男児、若年齢の方が危険が高い。

精巣は前思春期・思春期ともに放射線照射とアルキル化剤により障害を受ける。Leydig 細胞によるテストステロン産生能は比較的維持されやすいが、Sertoli 細胞と胚細胞はより障害を受けやすく、二次性徴が発現しても生殖能力の保持とは一致しない。精巣の直接照射では、20Gy を超えなければテストステロン産生能は障害されにくい。造血細胞移植（SCT）のための全身放射線照射（TBI）と集学的化学療法によるテストステロン産生能の低下はさまざまであるが、多くは標準的な二次性徴の進行を認め、一部で思春期遅発を認める。アルキル化剤とアントラサイクリンを治療に用いたホジキン病では、精子形成の予後は不良である。近年の生殖補助医療により精巣から精子を直接採取することができた場合、獲得された精子の DNA 障害は一般と変わらないとされている。14 歳以上の男児では、若年成人男性と同様に、治療前に精子保存を試みて良いと思われる（(5) -3) 参照）。

卵巣は、化学療法と腹部・骨盤への放射線照射により卵子数の減少やエストロゲン産生能の低下をきたし、二次性徴が障害され、あるいは早発閉経に至る。高用量のブスルファンは単独で、シクロフォスホミドは放射線照射との併用で卵巣機能を低下させやすい。局所の放射線照射は子宮の発育も障害するが、この障害は適切なホルモン治療により可逆的である。思春期前に乳腺組織が放射線照射を受けると、乳房低形成をきたす。

この他、視床下部過誤腫では中枢性思春期早発症、HCG 産生胚腫では発生部位にかかわらず男児に特異的に非中枢性思春期早発症をきたす。

性腺系の障害に伴う妊孕性の障害には個人差がある。妊孕性低下の説明をする場合は、とくに心理面の配慮を持って行う。

(2) 臨床像と診断

1) 性腺機能低下

- 二次性徴遅発、発現不全。思春期遅発症の定義は、女子で14歳まで、男子で15歳までに二次性徴の徴候が現れない場合とされる。
- 思春期遅発症と低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、思春期年齢では負荷試験の反応などでも鑑別が困難な場合が多い。
- 女兒で放射線照射野が乳房を含んでいる場合、女性ホルモンが分泌されても乳房腫大が見られないことがある。乳頭の発達は多少は認められる。
- 男児では二次性徴が出現しても進行が遅滞したり、Leydig細胞よりSertoli細胞と胚細胞が障害を受けやすいため、精子形成能が容易に低下し、精巣容積は8~10 ml以上に成長せずFSHの上昇をみる。
- 思春期年齢での成長スパートがないため、成長率は低く留まるが、性腺補充療法により成長率は回復する。
- 中枢性性腺機能低下症では、GH分泌不全を伴うことが多い。
- 副腎不全を伴っている場合、陰毛の発育が不十分になることがある。
- 性腺機能低下症に伴い、骨密度の低下、脂質代謝異常がしばしば見られる。

2) 思春期早発症

- 中枢性思春期早発症の診断は、厚生労働省研究班による手引き参照（日本内分泌学会ホームページから診断の手引き参照可能 <http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/index.html>）。低年齢で二次性徴が出現し、成長率上昇をきたすため、一時的に高身長となるが、骨年齢の進行を伴い早期に骨端線が閉鎖するため、未治療の場合最終的に低身長となる。
- 高用量放射線治療後には一過性中枢性思春期早発の後、永続性性腺機能低下となることがある。
- 視床下部過誤腫では、中枢性思春期早発症に、笑い発作を伴うことがある。
- 男児において、HCG産生胚腫の初発および再発の所見となりうる。

3) 診断

- Tanner分類、成長率、骨年齢の評価。血中LH, FSH, テストステロン（男児）、エストラジオール（女兒）の測定。腹部超音波による子宮・卵巣の評価。
- 男児ではSertoli細胞が精巣容積の大部分を占めるため、移植後などでは精巣容積が小さくてもLeydig細胞が生き残っていて中枢性思春期早発症を来す事があることに注意。

(3) 治療

- 1) 中枢性思春期早発症：身長予後や児の社会的状況を見て治療の適否と開始時期を考える。**GnRH** アナログ（酢酸リュープロレリンなど）による治療。前述のように、放射線治療後では一過性思春期早発症から永続的性腺機能低下症に移行することがあるので、十分な説明も必要。
- 2) 思春期遅発症：必要な場合に、男児ではテストステロン軟膏(一般医薬品として市販)またはジヒドロテストステロン軟膏(院内調剤が必要)の外陰部への塗布、テストステロン・デポ剤の筋注、蛋白同化ステロイド剤内服など。蛋白同化ステロイド剤は、骨粗鬆症に保険適応となっている。思春期遅発症では年齢に比し骨密度の低下が認められるので、骨粗鬆症の病名を記載して使用可能。
- 3) 性腺機能低下症：暦年齢と身長から適切な開始時期を判断する。
 - 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症：男児では **HCG**・**rhFSH** またはテストステロン（デポ注射薬）を少量より開始し漸増。成人期以降は、生理的性ホルモン分泌の変化に則し、年齢に応じた治療量の選択が必要。女児では次に述べる原発性（高ゴナドトロピン性）と同様の治療。
 - 原発性性腺機能低下症：男児はテストステロン・デポ剤、女児はエストロゲン（内服薬または貼付薬）を少量より開始し漸増、生理的進行に準じて2年ほどかけて通常成人量まで増量にするのが望ましい。女児ではカウフマン療法に移行して月経周期を作る。成人期以降は男女ともに、生理的性ホルモン分泌の変化に則し、年齢に応じた治療量の選択が必要。
 - 無陰毛症に対し、テストステロン軟膏(一般医薬品として市販、女性にも適応となっている製剤有り)、またはジヒドロテストステロン軟膏(院内調剤が必要)の外陰部への塗布

(4) フォローアップ項目

- 1) 身長・体重の測定と成長曲線の記載
成長率の変化は、成長ホルモン分泌能とともに性ホルモンの分泌過剰・不足の目安になる。障害の早期発見・診断のために3～6か月毎の測定を行い、成長曲線を作成する。
- 2) 二次性徴（**Tanner** 分類）の観察
女児で中枢への放射線照射を行った場合は、思春期早発症の危険性が高くなるので、3か月毎に **Tanner** 分類を観察する。それ以外の場合は、6～12か月毎に観察する。
二次性徴発来時期（通常は平均で、男児11歳、女児9歳）以降は、3～6か月毎の観察を行う。

二次性徴が発来しても、進行の遅滞や女兒の早発閉経が認められることがあり、経過観察は継続する（頻度は必要に応じ6～12か月毎）。

- 3) 血中 LH・FSH、テストステロン(男性)、エストラジオール(女性)（年1～2回）
 - 4) 骨年齢の評価
身長予後予測、治療開始時期の選択に必要（年1～2回）。
 - 5) 腹部超音波検査
可能なら、女兒の子宮・卵巣発達の評価を行う。6～12か月毎。
 - 6) 男児の性機能の評価
精子数（希望があった時）、勃起・射精歴。
 - 7) 骨密度、脂質代謝の評価
7. 骨代謝を参照。
- (5) 専門医への紹介の基準
- 1) 思春期早発症・性腺機能不全が疑われた時：小児内分泌科へ
一覧表のリファアの基準を参考にし、疑わしい場合にも紹介する。
診断、治療適応、治療開始時期と治療方法は、いずれも専門医が判断することが望ましい。
 - 2) 生殖能力・生殖細胞の問題
生殖補助医療を行っている産婦人科医・泌尿器科医、遺伝カウンセラー。
 - 3) 精子保存：男性不妊を専門とする泌尿器科医
思春期年齢での精子保存には議論もあるが、およそ14歳以上を対象に説明し希望を聴取することは今後必要と思われる。

資料：以下の資料については、巻末を参照。

資料2. 思春期の Tanner 分類

資料3. 血中テストステロン、エストラジオールの経年齢的变化

参考文献：

- 1) Oberfield SE, et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 589-592
- 2) Muller HL, et al. Eur J Pediatr 1996; 155: 763-769
- 3) Green Dm, et al. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1070-1080
- 4) Sklar CJ. National Cancer Inst Monogr 2005; 34: 25-27
- 5) Gleeson HK, et al. Endocr Relat Cancer 2004; 11: 589-602
- 6) Schmiegelow M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2446-2452

3. 副腎系

(1) 概要

小児期の白血病・脳腫瘍の治療後や頭部への照射後には、下垂体機能低下症を合併することが多い。そのうち、ACTH 分泌不全症（中枢性副腎機能低下症）は他の前葉ホルモン分泌不全症に比べると頻度は少なく、臨床的にも症状が非特異的なことがあるが^{1,2)}、もし認識されない場合は重大な結果を招くことがあるため注意が必要である。

頭蓋照射が ACTH 分泌不全症の危険因子とされている¹⁻⁵⁾。その他に腫瘍そのものや手術に起因する場合などがある。頭蓋照射 24 Gy 以上（多くは 40 Gy 以上）で、ACTH 分泌不全症を合併する可能性がある^{1,2,5)}。

なお、神経芽腫、ウィルムス腫瘍において片側の副腎が摘出された場合は、反対側の副腎が代償的に働くため機能低下には陥らない（ただし、クッシング症候群では、患側副腎摘出後にすぐには健側副腎の機能が発揮されない可能性がある）。また、腹部への照射でも副腎機能が低下することはほとんどない⁴⁾。したがって、臨床的に問題になるのは、大部分が ACTH 分泌不全症である。

(2) 臨床像

慢性副腎不全では、易疲労感、体力減少、急性疾患からの体調回復の遅延、食欲減退、体重増加不良、低 Na 血症、低血圧などの症状・所見がみられる。急性の副腎不全の場合、悪心、嘔吐、低 Na 血症、低血圧、低血糖、意識障害などの症状・所見に限らず、背部痛、腹痛、嘔吐、下痢など非特異的症状を主に示すことがある。

(3) 診断と治療

1) 小児期の診断

上記の症状に加え、早朝（8:00 頃）の血清コルチゾール値 10 µg/dl 以下の場合には副腎不全の存在を疑い、Rapid ACTH 試験を行う^{2,4)}。

Rapid ACTH 試験では、負荷後のコルチゾール値が前値の 2 倍以下、あるいは最大値 18 µg/dl 以下の場合に機能低下と診断^{2,4)}。

2) 治療

最近の報告では、糖質コルチコイドの生理的分泌量は 6~9 mg/m²/日と報告されている⁶⁾。したがって、重症の ACTH 分泌不全症の場合には、この量を下回らない投与量を 2~3 回に分けて投与する⁷⁾。また、上述の副腎不全に関連する症状が消失しない場合であっても、過量投与を避けるようにする。

軽度の分泌不全と考えられる場合は、朝 1 回の投与で良い。発熱、下痢、過剰な運動などのストレス時には、通常量の 2~3 倍の服用（状態によっては 4~5 倍の服用）を行う。服用できない場合は、主治医を受診するか、または糖質コルチコイド服用中であることを告げて他の医療機関に緊急受診する。

(4) フォローアップ項目

- 1) 小児期には身長・体重測定を年2~4回、血圧測定を年1~2回、成長曲線の作成。成人期には体重測定および血圧測定を年1~2回。
- 2) 検尿、検血一般、血糖値、一般生化学検査（電解質を含む）。
- 3) ACTH、コルチゾール（採血時間はできるだけ早朝にする）。

(5) 専門医への紹介の基準

血清コルチゾール濃度の低下が認められた場合。または、低Na血症や低血圧などの非特異的症状が持続し、副腎機能低下が疑われる場合。

参考文献：

- 1) Oberfield SE, et al. Horm Res 1997; 47:9-16
- 2) Schmiegelow M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3149-3154
- 3) Gleeson HK, et al. Endocrine Related Cancer 2004; 11: 589-602
- 4) Nandagopal R, et al. Horm Res 2008; 69: 57-74
- 5) Rose SR et al. Pediatr Blood Cancer 2005; 45: 808-813
- 6) Linder BL et al. J Pediatr 1990; 117: 892-896
- 7) 林美恵、他. ホルモンと臨床 2009; 57: 75-78

4. 甲状腺系

(1) 概要

小児期の白血病・脳腫瘍・他の固形腫瘍の治療後には、各種甲状腺異常の発症にも注意が必要である。甲状腺異常は、以下のように分類される。

- 1) 中枢性甲状腺機能低下症：頭蓋照射で危険があり、頭蓋への照射量 40 Gy 以上が危険因子である。
- 2) 甲状腺結節（腫瘍）：機能低下症状を伴うことが多い。頭蓋、頸部局所、および全身への照射で危険があり、25 Gy 以上の照射量、女性、治療時の年齢（若年者）が、いずれも危険因子である。
- 3) 甲状腺癌：頭蓋、頸部局所、および全身への照射で危険があり、女性、治療時の年齢（若年者）が危険因子である。照射後 5 年以上してからの発症が多く、照射量 30 Gy までは発症率が直線的に増加する。
- 4) 原発性甲状腺機能低下症：頭蓋、頸部局所、および全身への照射で危険があり、照射量 10 Gy 以上で危険、20 Gy 以上で極めて危険とされる。また甲状腺摘出術、放射性ヨードや MIBG による治療後にも注意が必要であり、摘出術後は副甲状腺機能低下症の併発にも注意する。甲状腺機能は正常の範囲に保たれているが、TSH が上昇している subclinical hypothyroidism も多いので注意してフォローする。
- 5) 原発性甲状腺機能亢進症：頭蓋および頸部局所照射で危険があり、はっきりした危険照射量の閾値は知られていないが、照射量と発症率が比例する。

(2) 臨床像

- 1) 甲状腺機能低下症：嗄声、易疲労感、体重増加、乾燥肌、寒冷不耐症、頭髪乾燥、脱毛症、便秘、無気力、低身長、身長伸び不良（成長曲線の作成が重要である）、二次性徴の遅れ（ときに早発）、月経不順、徐脈、低血圧。
- 2) 甲状腺機能亢進症：神経過敏、手指振戦、暑さに弱い、多汗、体重減少、食欲亢進、下痢、頻脈、動悸、眼球突出、筋力低下、甲状腺腫。
- 3) 甲状腺結節、癌：自覚症状がないことも多いので注意。

(3) 診断と治療

1) 診断

身体所見（上記臨床像参照）と検査結果（下記フォローアップ項目参照）に基づいて診断する。結節（腫瘍）や癌の疑いでは、甲状腺超音波とそのガイド下の FNA (fine needle aspiration) も考慮し、専門医に紹介する。

2) 治療

甲状腺機能低下症：レボチロキシン Na (L-T4) 補充。subclinical hypothyroidism では、TSH の上昇を指標に L-T4 開始。

甲状腺機能亢進症：まず抗甲状腺剤（第一選択チアマゾール[メルカゾール®]）の服用。難治性のものに放射性ヨードや甲状腺切除術が選択される。

無痛性甲状腺炎など抗甲状腺剤がかえって害をなす可能性のある甲状腺中毒症も存在するので、機能亢進状態を確認したら専門医にすぐに紹介すること。

(4) フォローアップ項目

- 1) 身長・体重の測定（骨端線閉鎖までは成長曲線を作成する）。
- 2) 骨年齢の測定（年 1-2 回）
- 3) イソジンによるうがい、抗けいれん剤内服の有無をチェック。
- 4) 甲状腺触診と超音波診断。
- 5) 髪と皮膚の性状など、とくに甲状腺機能低下症に関連する症状の観察。
- 6) 脈拍数、血圧、眼球の観察、精神・神経症状（とくに機能亢進が疑われる場合に注意）。
- 7) 血液検査：FT4、TSH、必要によっては TRH 負荷試験、甲状腺癌の疑いではサイログロブリン（Tg）。
 - チェック間隔は、超音波診断以外の項目は、小児期：年 2～3 回、成人期：年 1 回。超音波検査は、甲状腺癌の可能性も考慮し、最低でも 3 年に 1 回程度。成長曲線の作成も必要。
 - 妊娠可能年齢の女性は、妊娠前と、妊娠中は必ず頻回に甲状腺機能のチェックが必要。

- (5) 専門医への紹介の基準：基本的に上記フォローアップ項目に異常を認めた場合は、すべて専門医に紹介の必要がある。

参考文献：

- 1) Lando A, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 21-25
- 2) Rose SR, et al. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4472-4479
- 3) Schmiegelow M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 136-140
- 4) Sigurdson AJ, et al. Lancet 2005; 365(9476): 2014-2023
- 5) Sklar C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3227-3232
- 6) Jereczek-Fossa BA, et al. Cancer Treat Rev 2004; 30: 369-384
- 7) Ishiguro H, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5981-5986
- 8) Acharya S, et al. Cancer 2003; 97:2397-2403

5. 肥満・脂質代謝

(1) 概要

小児期の白血病・脳腫瘍・他の固形腫瘍の治療後には、肥満を呈することが多い。小児急性リンパ性白血病（ALL）の場合は、成人後の肥満の頻度は20～44%と報告され、若年齢での発症・診断や頭蓋照射（視床下部領域へ20 Gy以上）が危険因子とされている¹⁾。

脳腫瘍の場合は、視床下部または後頭蓋窩へ病変が波及すると肥満を呈しやすいが、小児脳腫瘍の半数以上がそれに該当するため、肥満の頻度は50%以上とする報告が多い。頭蓋咽頭腫の治療後にみられる肥満が典型であり、腫瘍による視床下部の破壊や外科的治療および放射線療法に続発して、治療抵抗性の肥満を呈し、とくに「視床下部性肥満」と呼ばれる。ALLの場合と同じく、若年齢での発症が危険因子である。50 Gyを超える視床下部領域への放射線照射が行われた場合や、GH分泌不全などの内分泌異常を伴う場合などは、とくに体重増加が顕著となりやすい¹⁾。

固形腫瘍の治療に用いられるプラチナ製剤類（カルボプラチン、シスプラチン）は、高コレステロール血症などの脂質異常との関連が示されている²⁾。

(2) 臨床像

- 1) 体重増加：手術または放射線治療後、1 kg/月以上のペースで体重が増加することもある。
- 2) GH分泌不全にもかかわらず、GH治療を行わなくても身長が増加することがあり、growth without growth hormone と呼ばれる。この場合は、肥満を伴うことが多い。
- 3) 経口ブドウ糖負荷（OGTT）後のインスリン高値が特徴とされる。
- 4) 体脂肪、とくに内臓脂肪の増加や、中性脂肪高値、HDL-コレステロール低値、インスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）なども報告されている。すなわちメタボリックシンドロームと同様の臨床像である^{3,4)}。非アルコール性脂肪肝（NAFLD）の合併率が高いことも報告されている⁵⁾。全身放射線照射（TBI）を受けた患者では、肥満を伴わずにメタボリックシンドローム類似の所見を呈することがある⁶⁾。

(3) 診断と治療

肥満・脂質代謝異常を認めた場合は、背景にGH分泌不全・性腺機能低下症・甲状腺機能低下症が存在しないか否かをまず確認し、該当事項があればその治療を優先する。

次いで肥満に対しては、食事、運動、睡眠・休養など、健全な生活習慣の維持に努める。効果があがらない場合も多いが、有効性が確立された治療法はない。ソマトスタチンアナログ⁷⁾やアンフェタミンの有効性が少数例で報告されている。米国

では減胃手術の報告例が増加している。

脂質代謝異常の治療としては食事療法が優先されるが、NCEP (National Cholesterol Education Program) expert panel 勧告⁸⁾などに準拠し、スタチン（主に高コレステロール血症の場合）の使用が考慮されることもある。中性脂肪高値に対する薬物療法についての統一見解はないが、フィブラート剤やニコチン酸などが試みられる。

副腎機能低下症に対してヒドロコルチゾンを補充している場合は、肥満の危険を考慮して過量をさけるべきである。投与量については「副腎」の項を参照のこと。

(4) フォローアップ項目

1) 身長・体重、血圧の測定

汎下垂体機能低下症などの内分泌異常を伴う患児は、とくに最初の1年は毎月の計測を考慮する。

それ以外は、内分泌異常や肥満の程度によるが、少なくとも年2回以上は計測する。肥満の程度は、肥満度または body mass index (BMI) で評価する。巻末資料に示す、肥満度判定曲線や BMI チャートを使用すると便利である。血圧や腹囲も必要に応じて評価する必要がある。可能ならば体脂肪率も測定する。

2) 脂質代謝の評価

総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪を、病状に応じて測定する。異常値が認められた場合は、空腹時の採血が必要である。

注) LDL-コレステロールの直接測定法にはキット間の誤差が大きいとの指摘があり、現時点では下記の Friedewald の計算式を用いることになるが、中性脂肪が高値の際は過小評価となる。

(総コレステロール値) - (HDL-コレステロール値) - (中性脂肪値÷5)

3) 耐糖能の評価：代謝系（糖代謝）の項参照

4) 肥満に伴う合併症の評価

睡眠時無呼吸、Pickwick 症候群、心理的問題などに留意する。

(5) 専門医への紹介の基準

1) 肥満の出現

肥満度 20%以上（幼児では 15%以上）または BMI 95 パーセントイル以上（幼児では 90 パーセントイル以上、男子 18 歳以上・女子 16 歳以上では BMI 25 以上）。あるいは急速な体重増加を認めるとき。

2) 脂質代謝異常の出現⁹⁾

総コレステロール ≥ 220 mg/dl, LDL-コレステロール ≥ 140 mg/dl
中性脂肪（空腹時） ≥ 140 mg/dl（14歳未満）、 ≥ 150 mg/dl（14歳以上）
HDL-コレステロール < 40 mg/dl

3) 耐糖能異常の出現：代謝系（糖代謝）の項参照

資料：以下の資料については、巻末を参照。

資料4. 性別・年齢別・身長別肥満度の算出

資料5. 性別・身長別肥満度の算出

資料6. 日本人小児のBMIパーセンタイル曲線

参考文献：

- 1) Lustig RH. Ped Endocrinol Rev 2006; 3(Supple 2): 306-311
- 2) Raghavan D, et al. J Clin Oncol. 1992; 10: 1386-1389
- 3) de Haas EC, et al. Lancet Oncol. 2010; 11: 193-203
- 4) Srinivasan S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 81-86
- 5) Tomita Y, et al. Bone Marrow Transplant. 2010; 46: 416-425
- 6) Taskinen M, et al. Lancet. 2000; 356: 993-997
- 7) Lustig RH, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2586-2592
- 8) American Academy of Pediatrics. Pediatrics 1992; 89: 525-584
- 9) Okada T, et al. Pediatr Int 2002; 44: 596-601

6. 糖代謝

(1) 概要

小児がんの治療後の糖代謝異常では、主に肥満に伴う糖尿病や耐糖能異常が問題になる。小児急性リンパ性白血病（ALL）の場合、成人後の肥満の頻度は20～44%と報告され、若年齢での発症・診断や、頭頸部照射やTBIがリスクファクターとされている。さらにステロイドの併用や視床下部20 Gy以上の照射ではリスクが増大する。また脳腫瘍の場合、腫瘍による視床下部の破壊や外科的治療および放射線療法に続発して、視床下部性肥満を発症しうる。脳腫瘍の場合にも、とくに若年での発症や50 Gy以上の視床下部への照射などがリスクファクターと考えられている。またメタボリックシンドロームは頭蓋照射18 Gy以上でリスクが増大するといわれている。

その他の糖代謝異常の要因として、脳腫瘍術後などによるACTH分泌不全に対する不適切なグルココルチコイド補充や、慢性GVHDなどによる長期間の糖質コルチコイドの内服などが挙げられる。また肥満や糖尿病が他の合併症に影響を与えるものとして、(1) 腎合併症に対する糖尿病、(2) 心合併症に対する肥満・糖尿病などが挙げられる。

(2) 臨床像

糖尿病の症状は、口渇、多飲、多尿などが古典的な症状として知られているが、無症状で経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）により診断される場合や、学校検尿などで気づかれることも多い。また非肥満でも発症の可能性はあるため、注意を要する。

(3) 診断と治療

糖尿病は、WHO基準では、空腹時血糖126 mg/dl以上、随時血糖またはOGTT 2時間値が200 mg/dl以上で、再現性のある場合に診断される。また血糖値の基準とHbA1cがNGSP値で $\geq 6.5\%$ が同時に確認されれば、1回の検査でも糖尿病と診断される。耐糖能異常は、(1) 空腹時血糖異常（IFG）：空腹時血糖が110 mg/dl以上126 mg/dl未満、かつ、OGTT 2時間血糖 < 140 mg/dl、(2) 耐糖能障害（IGT）：空腹時血糖 < 126 mg/dl、かつOGTT 2時間血糖140 mg/dl以上200 mg/dl未満で診断する。

また同時に、血中インスリンやC-ペプチド測定、グルカゴン負荷試験などを行い、インスリン分泌能やインスリン抵抗性などを調べる。

治療は食事療法、運動療法が原則となる。糖尿病で食事・運動療法で改善が見られない場合、経口糖尿病薬の使用を考慮する。さらにコントロール不良の場合は、インスリン療法を検討する。

(4) フォローアップ項目

1) 身体計測

身長、体重、肥満度、BMI、(必要に応じて、腹囲)、血圧を測定。

汎下垂体機能低下症などの内分泌異常や肥満を伴う例では、受診毎に身体計測する。それ以外でも少なくとも年2回は計測する。受診間隔が半年以上の場合は、受診ごとに計測する。

2) 糖代謝系の評価

空腹時血糖、空腹時インスリン、尿糖、HbA1cを測定する。

肥満の有無、危険性の有無に応じて、上記の項目を測定する。肥満症例、高リスク症例、GVHDの加療などのために、糖質コルチコイド内服継続中の症例は、年に2回程度、定期的に検査する。異常値が認められた場合は、耐糖能の評価(OGTTなど)を行う。

3) その他(肥満に伴う合併症の評価)

肥満症例や高リスク症例では、血圧、AST(GOT)、ALT(GPT)、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、TG(中性脂肪)、UAなどの項目も定期的にフォローする。

(5) 専門医への紹介の基準

1) 肥満の出現

肥満度20%以上(幼児では15%以上)、BMI 90パーセンタイル以上(小児)または25以上(成人)あるいは、急速な体重増加(1kg/月以上)

2) 耐糖能異常の出現

糖尿病や耐糖能異常の診断を満たす、尿糖が繰り返し陽性となるなど、糖尿病や耐糖能異常が疑われれば、専門医に紹介

3) メタボリックシンドロームの診断基準に当てはまる場合

(6) 参考

1) BMIについて

成人では25以上を1度、30以上を2度、35以上を3度、40以上を4度肥満とする。20以下をやせとする。

日本人小児においては、BMI 90パーセンタイルと95パーセンタイルは、それぞれ肥満度+15%と+20%にほぼ一致することが報告されている。

小児ではBMI基準値は年齢毎に変化するので、BMIパーセンタイル曲線を用いて判定する(巻末の資料6参照)。この曲線から判断すると、男子18歳以上、女子16歳以上ではBMIの値をそのまま成人と同様の判定に用いてよいと考えられる。

2) 肥満度について

肥満度(%)=100×(現在の体重-標準体重) / 標準体重

20-30%を軽度、30-50%を中等度、50%以上を高度肥満とする。-20%以下をやせとする。日本人小児の標準体重の算出法には、2種類があり、いずれかを用いる（巻末の資料4および5参照）。また経年齢変化を視覚的にとらえるには、肥満度判定曲線を用いることができる（巻末の資料5参照）。（註）日本成長学会および日本小児内分泌学会では合同標準値委員会での検討の結果、日本人小児の体格を評価する際、2000年度に厚生労働省および文部科学省が発表した身体測定値データから算出した基準値を今後も標準値として用いることが妥当であると結論されている。

3) 体脂肪率

男児：25%以上を肥満、女児：30%以上（11歳未満）、35%以上（11歳以上）、を肥満とする。

4) インスリン抵抗性の指標

$$\text{HOMA-IR} = \text{IRI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{空腹時血糖} (\text{mg/dl}) \div 405$$

空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として、**HOMA-IR** が用いられる。血糖 140 mg/dL 以下のときインスリン抵抗性と良く相関するとされ、1.6 以下が正常、2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。ただしこの **HOMA-IR** を含めて、コンセンサスの得られたインスリン感受性測定法の簡便な"Gold standard"はないことは肝に銘じておく必要がある。

5) メタボリックシンドロームの診断基準

【成人】以下の5つの項目のうち3つ以上当てはまる場合、メタボリックシンドロームとする。

- 1) 腹囲：男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm
- 2) 血圧： $\geq 130/85$ mmHg
- 3) TG： ≥ 150 mg/dl
- 4) 空腹時血糖： ≥ 110 mg/dl
- 5) HDL-コレステロール： < 40 mg/dl

【小児】以下の項目のうち、1) に加え 2) から 4) のうち 2 項目以上満たす場合に診断する。

腹囲 ≥ 80 cm、または腹囲/身長比が 0.5 以上

血圧：収縮期 ≥ 125 mmHg、拡張期 ≥ 70 mmHg のいずれかまたは両方
空腹時血糖 ≥ 100 mg/dl

中性脂肪 ≥ 120 mg/dl または、HDL-コレステロール < 40 mg/dl

資料：以下の資料については、巻末を参照。

資料4. 性別・年齢別・身長別肥満度の算出

資料5. 性別・身長別肥満度の算出

資料6. 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線

参考文献：

- 1) Wing L, et al. A Multidisciplinary Approach. 2nd. New York: Springer Berlin Heidelberg 2005: 51-80
- 2) 日本肥満学会編. 小児の肥満症マニュアル. 医師薬出版. 東京. 2004
- 3) 磯島豪 他. 肥満研究 2008; 14: 159-165

(付) 化学療法剤 (L-アスパラギナーゼ) に起因する急性膵炎に伴う膵内分泌合併症

(1) 概要

L-アスパラギナーゼの重篤な副作用の一つに急性膵炎があり、急性膵炎を発症した場合、膵内分泌合併症による高血糖を呈する可能性がある。L-アスパラギナーゼによる急性膵炎 11 例中 6 例に発症したという報告、また、L-アスパラギナーゼ投与例の 1-2% に高血糖を発症する可能性があるとの報告がある。高血糖の病態は一過性の場合もあり、そのまま永続的な糖尿病へと移行する事もある。ステロイドホルモンの併用が糖尿病発症に関与しているともされている。

(2) 臨床像

膵 Langerhans 島の炎症が病態であり、インスリン分泌の低下を認め 1 型糖尿病と同様の病態を取る。口渇・多飲・多尿などの症状を呈することもあるが、急激な発症のため糖尿病ケトアシドーシス (DKA)、高浸透圧性非ケトン性昏睡で発症することもある。

(3) 診断と治療

口渇・多飲・多尿などの症状や DKA または高浸透圧性非ケトン性昏睡の病態が明らかな場合には、随時血糖 200 mg/dl 以上であれば、診断できる。こうした症状が明らかでない場合は、WHO 基準では、空腹時血糖 126 mg/dl 以上、随時血糖または OGTT 2 時間値が 200 mg/dl 以上で、再現性のある場合に診断される。治療はインスリンを用いて行う。急性膵炎の他の治療と平行して行うため、管理は容易ではない。

(4) フォローアップの項目

急性膵炎の初発症状として腹痛・嘔吐のほか、背部痛・下痢などの症状が見られる。L-アスパラギナーゼ投与後にこうした症状が見られた場合、急性膵炎の発症を疑い、アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターゼ I などの膵酵素の測定を行うとともに、随時血糖・空腹時血糖、インスリンの測定も行う。

(5) 専門医への紹介の基準

急性膵炎に高血糖を認めた場合には、内分泌専門医への紹介を行う必要がある。DKA や高浸透圧性非ケトン性昏睡で発症した場合や、膵炎が重症の場合は集中管理が可能な病床への転床を要する。

7. 骨代謝

(1) 概要

小児がんの治療中および治療後には、しばしば骨密度低下を呈することが報告されている。小児における骨粗鬆症、骨量減少についての明確な診断基準はないが、骨密度低下に伴い易骨折性を来すため注意が必要である。栄養状態不良、長期入院に伴う運動量の低下や日光照射の不足、抗腫瘍剤（メソトレキセートなど）、慢性GVHD および治療に使用されるステロイド剤（糖質コルチコイド）や免疫抑制剤の長期投与、頭部放射線照射、造血幹細胞移植および前処置の全身放射線照射（TBI）、性腺機能低下症や成長ホルモン分泌不全症の合併、喫煙、アルコール摂取などが、主な危険因子とされている^{1,2)}。とくにステロイド剤は、少量投与でも長期にわたる場合や、短期間でも大量投与（パルス療法など）を行う場合には、骨代謝への影響を考慮する必要がある。

(2) 臨床像

- 1) 腰痛・背部痛、身長低下（主に成人の場合）
- 2) 易骨折性、脆弱性骨折
- 3) 胸腰椎 X 線撮影（とくに側面像）における椎体の変形・圧迫像
- 4) 骨塩定量による骨密度低下

(3) 予防と治療³⁾

- 1) 「日本人の食事摂取基準」（2015 年版）⁴⁾を参考に、カルシウム、ビタミン D の経口摂取量が推奨量（目安量）を下回らないようにする。食事での摂取だけでは不足する症例においては、活性型ビタミン D 製剤の経口投与についても考慮する。ビタミン D 製剤投与中は尿中カルシウム排泄増加に伴う尿路結石の発生に注意する。
- 2) 長期臥床はできるだけ避ける。荷重をかける運動を定期的に行う。
- 3) 日光照射を短時間でも（顔と腕程度に約 15 分以上）行う（GVHD の皮膚症状を認める症例は除く）。
- 4) ステロイド長期投与例（3 か月以上）では、骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン（2015 年度版）⁵⁾を参考とする。ただし、このガイドラインは 18 歳以上を対象として定義されている。
- 5) 骨密度の低値（Z-score、すなわち年齢相当の、概ね-2SD 以下）または骨密度の低下傾向を認めた場合、ビスフォスフォネート製剤の経口投与（消化器症状に注意）を検討する（註）。ただし近年顎骨壊死の合併例が報告されているため、歯科衛生に留意し、歯科治療が必要な症例においてはその治療を優先する。また、妊婦は禁忌である。
- 6) 性腺機能低下症あるいは成長ホルモン分泌不全症の合併例では、それらのホ

ルモン補充療法を行う。

(4) フォローアップ項目

- 1) 身長計測
- 2) 胸腰椎 X 線撮影（正面、側面像）
- 3) 骨密度検査（測定装置のない場合にも、可能な限り他施設に依頼のこと）

長期にわたり上記（1）の危険因子が存在する症例においては、腰椎骨密度検査を定期的（6 か月～1 年毎）に行う。

がんの治療開始前にもあらかじめ骨密度を評価しておくのが望ましい。

なお、通常測定には DXA 法（dual energy X-ray absorptiometry）が主に用いられるが、DXA 法では三次元構造物である椎体を二次元で評価するため、体格（椎体の奥行き）の影響をうけることを考慮する。

4) 血液検査、尿検査

血中 Ca（Alb 補正）、P、ALP、尿中 Ca 排泄（Ca/Cr 比）

(5) 専門医への紹介の基準

- 1) 腰背部痛
- 2) 骨密度低値
- 3) 上記(1)の危険因子を長期間有する症例

（註）ビスフォスフォネート製剤⁶⁾について

経口薬は、小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）とされている。傷病名としては「骨粗鬆症」に保険適応となっている。

(6) 参考

1) 骨密度低下の定義

骨密度低下は、成人では若年成人平均値（young adult mean: YAM）に対する標準偏差（T スコア）により定義される。小児では同性同年齢の小児に対する標準偏差（Z スコア）で定義されるが、日本人小児の腰椎骨密度の正常値に関して小規模の研究報告はあるが、まだ確立していない。

骨密度低下の定義（成人）

日本骨代謝学会の基準

骨量減少：若年成人平均（YAM）の 70%以上 80%未満

骨粗鬆症：若年成人平均（YAM）の 70%未満

WHO の基準

骨量減少：YAM に対する T スコア -2.5 SD 以上 -1.0 SD 未満

骨粗鬆症：YAM に対する T スコア -2.5 SD 未満

2) 腰椎骨密度の正常基準値

成人：原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）。参考文献 7) 参照。

小児：文献 8) 参照

参考文献：

- 1) Wasilewski-Masker K, et al. *Pediatrics* 2008; 121(2): 705-713
- 2) Sala A, et al. *Cancer* 2007; 109(7): 1420-31
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015 年版、ライフサイエンス出版
- 4) 日本人の食事摂取基準〈2015 年版〉厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，第一出版
- 5) Nawata H, et al. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105-109
- 6) Bachrach LK, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 400-409.
- 7) 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会，*Osteoporosis Japan* 2013; 21: 9-17. <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/g-guideline.pdf>
- 8) 田中 弘之. *小児科* 2005; 別冊 46: 17-19

8. 水電解質代謝

(1) 概要

小児がん治療後の水・電解質異常としては、下記のようなものがあげられるが、大部分は治療中ないし原疾患の症状として現れるもので、小児がん治療終了時点ですでに存在している問題であることが多い。それらは内分泌医（腎障害によるものについては腎臓医）が取り扱うべき問題である。治療終了時までには、すでにこれらの専門医が関与していることが多いと考えられるが、長期フォローアップ中にもこれらの専門医による診療が継続されることが望ましい。小児腫瘍科による長期フォローアップとしては、それらの疾患のコントロール不良による異常を見つけて、（再度）担当専門医へリファーすること、あるいは化学療法などに伴う腎障害の緩徐な進行をモニターすることが主体となると考えられる。

1) 脳腫瘍に関連して

- 中枢性尿崩症（diabetes insipidus, DI）²⁾

抗利尿ホルモン ADH（AVP）産生細胞は視床下部の比較的広い範囲に散在しているため、脳腫瘍の局所破壊症状としての中枢性尿崩症は、それらの細胞からの AVP 輸送が集中する部分（漏斗部および下垂体茎）を傷害する疾患、すなわち頭蓋内胚腫やランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス（LCH）によることが多く、他の腫瘍（視床下部から広がった頭蓋咽頭腫など）では、相当大きな腫瘍でない限り局在症状としての DI ではなく、手術などの治療の結果として術後に出現することが多い。ADH 製剤であるデスマプレシン（DDAVP）投与による治療は、コントロールが難しい場合も多く、内分泌医の扱うべき領域である。

- 中枢性塩喪失症候群（cerebral salt wasting, CSW）

脳腫瘍術後にしばしばみられ、腎の器質性障害を伴わずに、腎からの塩喪失をきたす。手術後の数日の間に比較的突然に発症し、1～10 数日で消失することが多い。本症が CCS 慢性期の症状として残存することはまれである。低 Na 血症をきたして下記の SIADH との鑑別が問題になるが、急性発症した低 Na 血症では SIADH と違って細胞外液の増加を伴わない。厳密には中心静脈圧の測定が鑑別に重要であるが、血中 BNP や ANP の増加などが参考になることがある。治療の主体は失った塩（Na、Cl）の補充である。

- ADH 不適切分泌症候群（SIADH）³⁾

低 Na 血症をきたす。少なくとも初期には細胞外液は増加する。脳腫瘍手術直後の AVP 産生細胞死による一過性のもの（術後初期利尿—SIADH—DI と進行するいわゆる triphasic phenomenon を含む）がしば

しばみられる。また、化学療法中の副作用として起こることがあることも知られている（VCR, VBL などのビンカアルカロイド、CPA, IFM, L-PAM などのアルキル化剤、CDDP などのプラチナ製剤）。対策は水制限が主体となる。本症が CCS 慢性期の症状として残存することはまれである。

- 特発性高ナトリウム血症（口渇感欠如を伴った高ナトリウム血症）
脳腫瘍治療後の慢性合併症としてときどきみられる。DI 類似の疾患であるが、高度の高 Na 血症に対する AVP 分泌はしばしば維持されている。症状が少なくても高 Na 血症を放置すべきではない。治療は適切な水分摂取が基本であるが、DI 以上に治療に困難を伴うことが多く内分泌専門医の扱うべき領域である。
- 下垂体機能低下症に伴う副腎不全にも時に低 Na 血症を伴う。
副腎系の項（3）参照。

2) 腫瘍性疾患一般に関連して

- 化学療法による腎機能障害に伴う水・電解質異常
免疫抑制剤（シクロスポリン A、タクロリムスなど）、化学療法剤（シスプラチン、カルボプラチンなどのプラチナ製剤、イホスファミドに代表されるアルキル化剤、メソトレキセートなどの代謝拮抗剤）による腎障害が問題となる。徐々に進行して尿細管機能障害が顕著になることがあり、治療中に腎障害が見られた症例では引き続きフォローが重要である。免疫抑制剤投与中は、しばしば低 Mg 血症も合併する。
- 腹部放射線治療による腎機能障害に伴う水・電解質異常
腹部照射 > 15 Gy、fractionated TBI 12 Gy などが危険因子である。GFR の低下と尿細管障害の両方が起こりうる。

(2) 臨床像

しばしば無症状ないしは非特異的症狀のために気づかれにくい。症状としては、頭痛、意識障害、倦怠感、体重減少または体重増加、高血圧、低血圧など。

(3) 診断と治療

(4) フォローアップ項目

1) 身長、体重、血圧の測定

年 2 回、および症状のあるとき。

2) 検尿、血中 Na、K、Cl、Ca、P、Mg、BUN、Cr、UA

年 2 回。および症状のあるとき。必要に応じて血漿浸透圧、尿浸透圧、尿電解質、血漿 AVP、尿 NAG、 β_2 MG、クレアチニンクリアランス、画像検査の追加。

3) 尿量・飲水量のチェック

問診で異常が疑われたときには、尿量・飲水量の測定。

(5) 専門医への紹介の基準

上記フォローで異常を認めた場合はすべて専門医紹介の必要がある。

参考文献：

- 1) 田苗綾子、他. 専門医による新小児内分泌疾患の治療. 診療と治療社. 東京. 2007
- 2) バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き(平成22年度改訂)厚生労働科学研究費補助金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班 平成22年度 総括・分担研究報告書, 2011
- 3) バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断と治療の手引き(平成22年度改訂)厚生労働科学研究費補助金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班 平成22年度 総括・分担研究報告書, 2011
- 4) 田島 輝隆、井澤 雅子、長谷川 行洋 尿崩症 小児の治療指針 小児科診療 73 巻増刊(866), 537-539, 診断と治療社 東京 2010
- 5) Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T Jr, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev* 2 Suppl 1: 115-23, 2004

9. 高血圧、レニン・アンギオテンシン系

(1) 概要

小児がん治療に伴って生じた腎障害による高血圧と、腎血管性高血圧と、メタボリックシンドロームに起因する高血圧とが指摘されている。腎障害の原因となる治療はイホスファミド、シスプラチン、メソトレキセートなどの化学療法、頭部・顔面、頸部、全腹部・全身への放射線照射治療、および腎摘出術が挙げられる。また、抗生物質、免疫抑制剤も腎障害に関与する危険因子として注意する必要がある。さらに、肥満（別項）に伴うメタボリックシンドロームは高血圧を進行させる。

(2) 臨床像

しばしば無症状ないしは非特異的症状のために気づかれにくい。症状としては、頭痛、意識障害、倦怠感、体重減少または体重増加、高血圧、低血圧など。

(3) 診断と治療

- 1) 高血圧の診断:日本高血圧学会がまとめた[高血圧治療ガイドライン2014]に定められた基準値をもちいる。成人および小児の高血圧基準値を巻末資料7、8に示す。
- 2) 高血圧の原因を特定して対応する。一部の症例に腎血管性高血圧がありうるので、レニン、アルドステロンなどの測定により、その可能性についても検討する。
- 3) 治療は、腎保護治療、降圧剤、および食事・運動・休養などの生活習慣の改善が基本となる。

(4) フォローアップ項目

身体計測、血圧、BUN、Cr、Na、K、Cl、血糖、インスリン、脂質、尿一般検査を年1回行なう。

(5) 専門医への紹介の基準

- 1) 腎機能障害出現時：小児腎専門医に紹介することが望ましい。
- 2) メタボリックシンドローム出現時：肥満の項を参照。
- 3) 反復測定で高血圧が認められる時：小児内分泌専門医への紹介が望ましいが、原因によって小児循環器科による診療が必要となる。

資料：以下の資料については、巻末を参照。

資料7. 成人における血圧値の分類

資料8. 健診用の高血圧基準

参考文献：

- 1) 高血圧治療ガイドライン2014 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. ライフサイエンス社
- 2) Haddy TB, et al. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 49: 79-83
- 3) Finklestein JZ, et al. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 201-205
- 4) Talvensaaari KK, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3051-3055

付記：医療費助成について

小児がん経験者の長期フォローアップ、とくに内分泌学的なフォローアップにおいては定期的な検査を必要とし、通常の保険診療では医療費の自己負担分が比較的高額になることがある。それがフォローアップ中断の一因であるという意見も聞かれる。とくに何らかの合併症を有し投薬や頻回の検査が必要な場合、保険診療のみではかなり高額な医療費負担となることもしばしばである。

保険診療の自己負担を軽減する医療費助成制度の中には、小児慢性特定疾病治療研究事業などがある。小児慢性特定疾病による血液・腫瘍疾患への医療費助成は、治療終了後5年で給付が終了となるが、内分泌・代謝疾患の合併症で治療を行う場合、小児慢性特定疾病への新たな申請が可能な場合があり、その他にも助成を受けられる制度が存在する。以下に医療費助成制度について簡潔に記したので参考とされたい。

(1) 小児慢性特定疾病

1) 血液疾患・腫瘍疾患

治療終了後、再発の無い場合は5年で給付終了となる。その後は他の医療費助成の対象になるかについて確認が必要となる。

2) 内分泌・代謝疾患

以下のような疾患が対象となる。承認日以降の助成が認められるため、内分泌代謝疾患の合併症を診断した場合は早期の申請が望ましい。

主な対象疾患：下垂体機能低下症、成長ホルモン分泌不全性低身長症、思春期早発症・遅発症、甲状腺機能低下症・亢進症、副腎皮質機能低下症、中枢性尿崩症、糖尿病など

3) その他の疾患

心疾患・腎疾患など多くの疾患で対象の疾患がある。

4) 給付に関する注意点

収入に応じて一定の自己負担（上限額）が生じる。

新規認定申請は18歳の誕生日の前日まで、継続による認定期間は20歳の誕生日の前日までとなっている。

※ 助成の詳細は、国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室のホームページ (<http://www.shouman.jp/>) を参照されたい。

(2) 高額療養費助成制度

1 か月の医療費が一定額以上になった場合、加入している健康保険より上限を超えた部分について保険給付を受けることができる。一旦窓口負担をした後に申請を行う方法となる。

(3) 障害児（者）医療費助成・自立支援医療（育成医療）

心身の機能障害を伴う合併症の場合、その内容によっては、障害児（者）医療費

助成または、自立支援医療（育成医療）の給付対象になることがある。

(4) 指定難病医療費助成制度

上記制度の指定難病に「下垂体前葉機能低下症」「下垂体性 ADH 分泌異常症」（間脳下垂体に生じた腫瘍・炎症、血管障害などにより下垂体ホルモンの分泌異常をきたす疾患）が対象とされている。ただし治療開始前に間脳下垂体障害が証明されたものに限るという条件があるため、治療後に生じた（または治療後に診断された）下垂体機能障害は対象とならないので注意が必要である。

その他自治体ごとに独自の医療費助成を行っている場合があり、長期フォローアップを継続するためにも、こうした情報を収集しておく必要がある。

詳細が不明な場合は、院内もしくは自治体の医療福祉相談の窓口などで確認すると医療費助成に関する情報を得ることができる。経験者（家族）にそうした窓口を案内することも良い方法と思われる。

【ウェブ上で参照できる資料リスト】

- (1) 北米の Children's Oncology Group HP : [http://www.survivorshipguidelines.org/Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 4.0-October 2013](http://www.survivorshipguidelines.org/Long-Term-Follow-Up-Guidelines-for-Survivors-of-Childhood,Adolescent,and-Young-Adult-Cancers.Version-4.0-October-2013)
- (2) イギリスの NICE : <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7238>
- (3) イギリスの CCLG : <http://www.cclg.org.uk/>
- (4) スコットランドの SIGN : <http://www.sign.ac.uk/>
- (5) 日本小児内分泌学会 HP : <http://jspe.umin.jp/>
 - 横断的標準成長曲線（男・女）
 - 小児慢性特性疾患治療研究事業登録疾患一覧表（内分泌疾患群）
 - 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン 2006
- (6) 日本内分泌学会 HP : <http://square.umin.ac.jp/endocrine/>

診断と治療の手引き

 - 成長ホルモン分泌不全性低身長症
 - 成人成長ホルモン分泌不全症
 - 中枢性思春期早発症
 - バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）
 - バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）
 - ACTH 分泌低下症
 - TSH 分泌低下症
 - ゴナドトロピン分泌低下症
 - プロラクチン（PRL）分泌低下症
- (7) 成長科学協会 HP : <http://www.fgs.or.jp/>
 - GH 分泌不全性低身長症および成人 GHD の治療適応判定基準
- (8) 国立成育医療研究センター研究所小児慢性特定疾病情報室
<http://www.ncchd.go.jp/scholar/clinical/section/ekigaku/shouman.html>

【巻末資料】

- 資料 1. 横断的標準成長曲線 (図 1-1、図 1-2)
- 資料 2. 思春期の Tanner 分類 (図 2-1、図 2-2、図 2-3)
- 資料 3. 血中テストステロン、エストラジオールの経年齢的变化 (図 3)
- 資料 4. 性別・年齢別・身長別肥満度の算出 (表 1) *
- 資料 5. 性別・身長別肥満度の算出 (表 2、図 4) *
- 資料 6. 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線 (図 5) *
- 資料 7. 成人における血圧値の分類 (mmHg) (表 3)
- 資料 8. 健診用の高血圧基準(mmHg) (表 4)

* 肥満の判定には、2000 年の全国データに基づいて作成された、資料 4-6 のいずれかの基準を用いる。それぞれの判定の方法については、6. 糖代謝の「参考」を参照のこと。

巻末資料のための文献

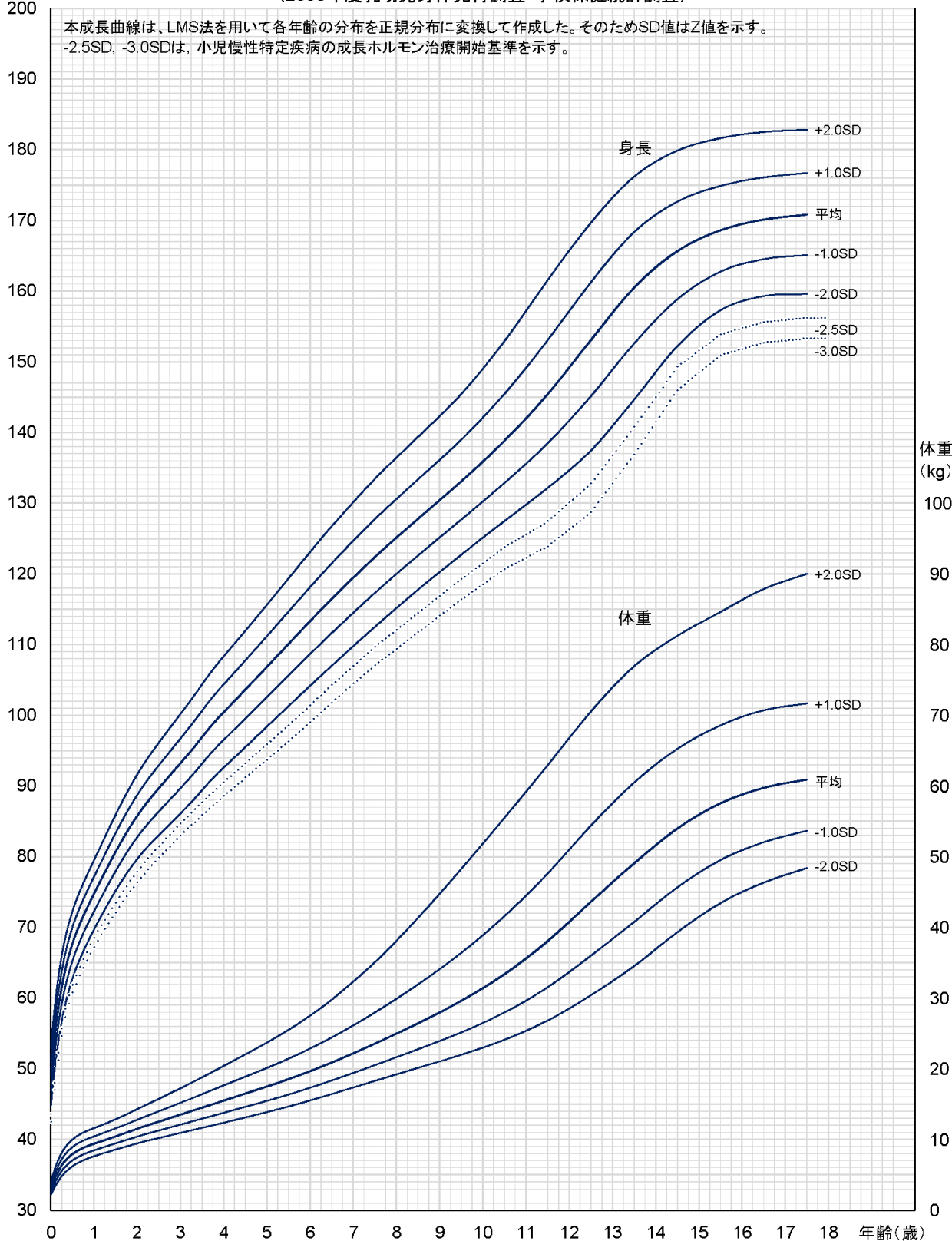
- 1) 伊藤善也、加藤則子、立花克彦、藤枝憲二：小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」、小児科診療 7:1343-1351, 2005
- 2) 諏訪城三：小児の成長障害 永井書店 1976 一部改変
- 3) 小児基準値研究班編. 日本人小児の臨床検査基準値 (財) 日本公衆衛生協会出版 1997
- 4) 生魚 薫、橋本令子、村田光範：学校保健における新しい体格判定基準の検討 新基準と旧基準の比較、および新基準による肥満傾向児並びに痩身傾向児の出現頻度にみられる 1980 年度から 2006 年度にかけての年次推移について. 小児保健研究 69:6-13,2010
- 5) 財団法人日本学校保健会：児童生徒の健康診断マニュアル (平成 27 年改訂版)、2015
- 6) 日本小児内分泌学会編：小児内分泌学、診断と治療社、p563、2010
- 7) Kato N: The cubic function for spline smoothed L, S, M values for BMI reference data of Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol 20:47-49, 2011
- 8) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版

資料 1. 横断的標準成長曲線¹⁾

身長
(cm)

横断的標準身長・体重曲線(0-18歳) 男子(医療用・SD表示)

(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



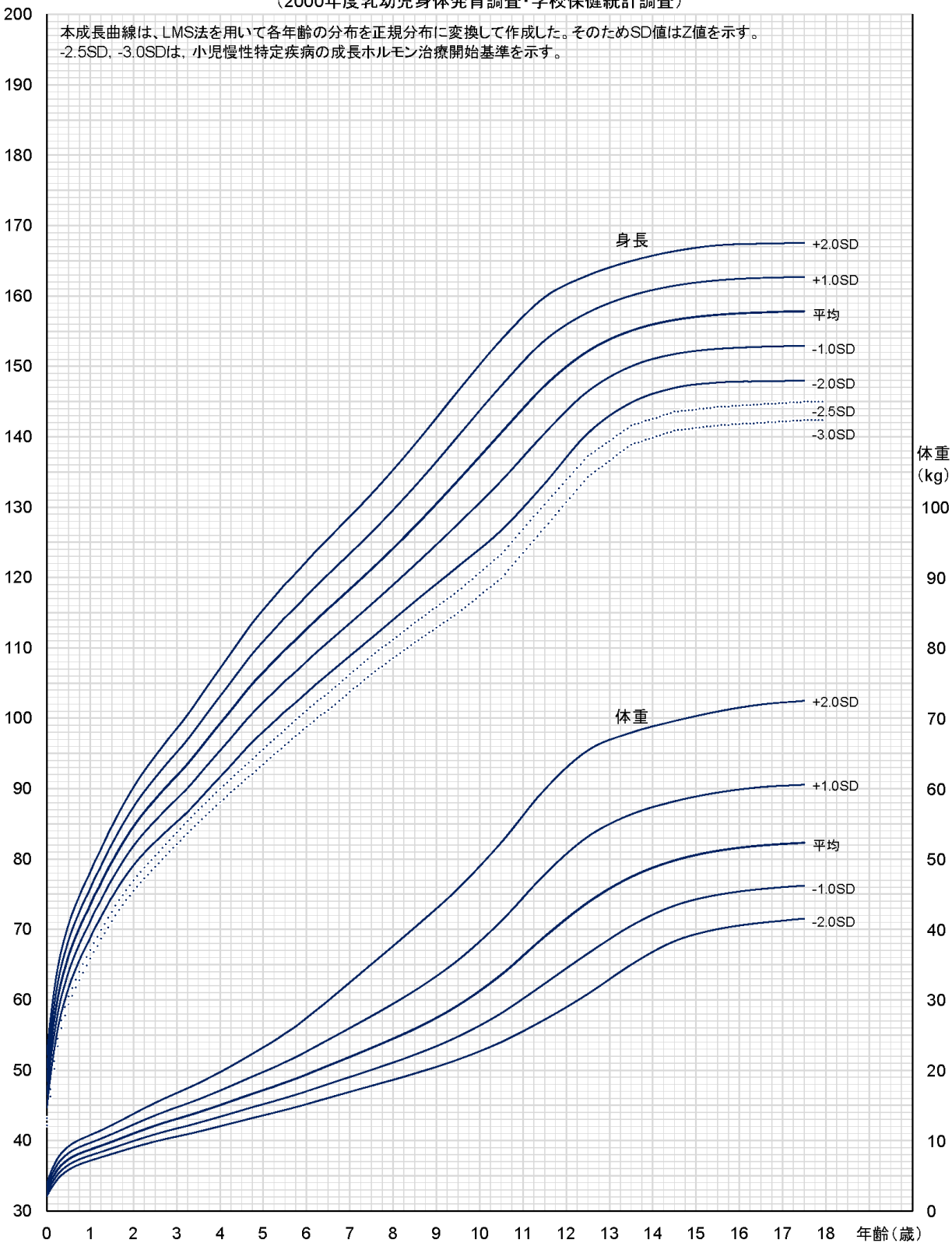
著作権：一般社団法人日本小児内分泌学会、著者：加藤則子、磯島豪、村田光範 他 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25:71-76

図 1.-1 横断的標準成長曲線 (男子)

身長
(cm)

横断的標準身長・体重曲線(0-18歳) 女子(医療用・SD表示)

(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会、著者：加藤則子，磯島豪，村田光範 他 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25:71-76



1.2 横断的標準成長曲線 (女子)

資料 2. 思春期の Tanner 分類



ステージ	乳房	乳輪
	1度 未発達	平坦(乳頭のみ突出)
	2度 やや膨らむ	大きくなり、隆起
	3度 さらに大きく突出	隆起は目立たない
	4度 乳房肥大	隆起
	5度 成人型	平坦(乳頭のみ突出)

図 2.-1 思春期の Tanner 分類 (女子の乳房)






ステージ	陰毛
	1度 なし
	2度 長く柔らか、ややカールして疎らに存在
	3度 色は濃く、硬く、カールする、 写真に写る程度
	4度 成人に近いが、疎らで大腿部に及ばない
	5度 濃く密生する、大腿部に及ぶ

図 2.-2 思春期の Tanner 分類 (女子の外陰部) ²⁾






ステージ	陰茎	陰囊	精巣	陰毛
	1度 未発達	未発達	未発達 ≤3mL	なし
	2度 ほとんど変化しない	肥大し始め 赤み帯びる	肥大し始め 4-8mL	疎ら、長く柔らかか、 ややカール
	3度 肥大	更に大きくなる	更に大きく 8-12mL	色は濃く、硬く、 カールする、写真に写る
	4度 長く太くなる、 亀頭肥大	更に大きく、 色素沈着	更に大きく 12-18mL	成人に近いが、 疎らで大腿部に及ばない
	5度 成人様 まで成熟	成人様 まで成熟	成人様 まで成熟 ≥18mL	濃く密生する、 大腿部に及ぶ

図 2.-3 思春期の Tanner 分類 (男子の外陰部) ²⁾

資料3. 血中テストステロン、エストラジオールの経年齢的变化

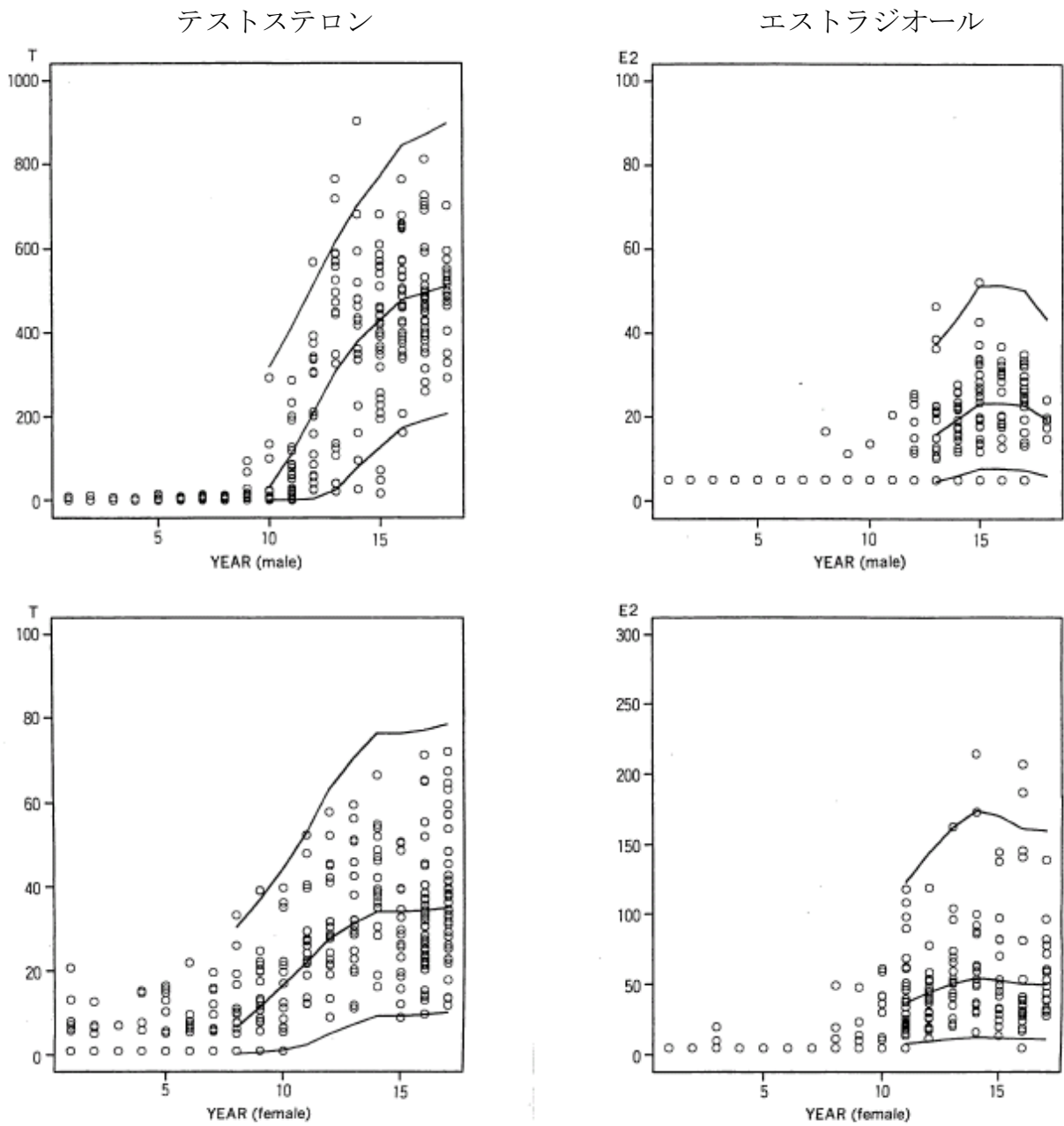


図3. 血中テストステロン、エストラジオールの経年齢的变化³⁾

資料 4. 性別・年齢別・身長別肥満度の算出⁴⁾⁵⁾

はじめに、以下の表 1. に掲げた性別・年齢別の定数 a,b を用いて標準体重を算出する。

$$\text{性別・年齢別・身長別標準体重 (kg)} = a \times \text{実測身長 (cm)} - b$$

次に、実測体重に相当する肥満度を計算する。

$$\text{肥満度} = (\text{実測体重} - \text{標準体重}) \div \text{標準体重} \times 100 (\%)$$

表 1. 性別・年齢別・身長別肥満度の算出のための定数 a,b⁴⁾

係 数 年 齢	男		女	
	a	b	a	b
5	0.386	23.699	0.377	22.750
6	0.461	32.382	0.458	32.079
7	0.513	38.878	0.508	38.367
8	0.592	48.804	0.561	45.006
9	0.687	61.390	0.652	56.992
10	0.752	70.461	0.730	68.091
11	0.782	75.106	0.803	78.846
12	0.783	75.642	0.796	76.934
13	0.815	81.348	0.655	54.234
14	0.832	83.695	0.594	43.264
15	0.766	70.989	0.560	37.002
16	0.656	51.822	0.578	39.057
17	0.672	53.642	0.598	42.339

資料 5. 性別・身長別肥満度の算出⁶⁾

はじめに、性別・身長別標準体重を、以下の表 2 に掲げた多項式を用いて算出する。
次に、実測体重に相当する肥満度を計算する。

$$\text{肥満度} = (\text{実測体重} - \text{標準体重}) \div \text{標準体重} \times 100 (\%)$$

表 2. 標準体重を求める数式⁶⁾

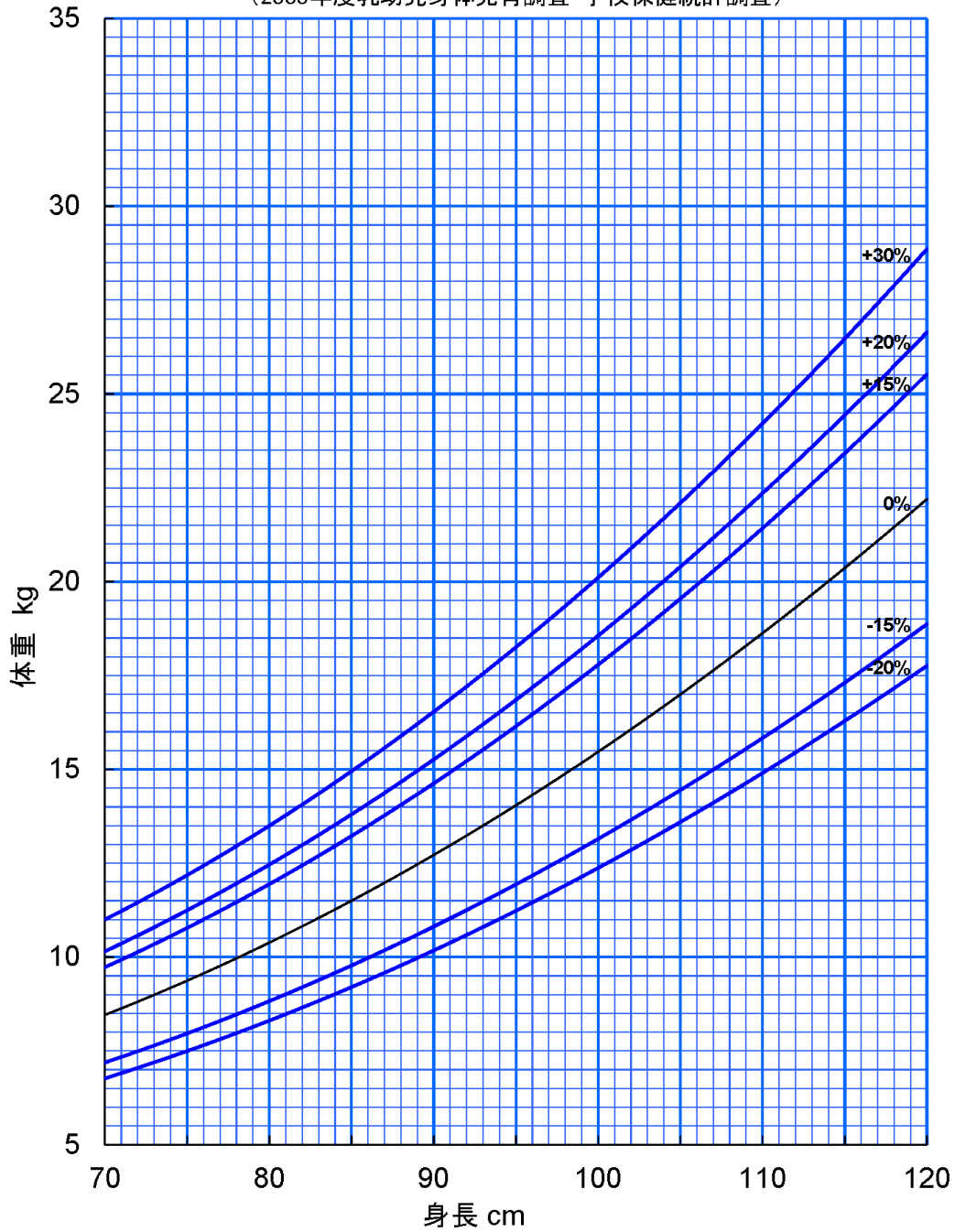
男 児	幼児	70 cm 以上 120 cm 未満	$y=0.00206x^2-0.1166x+6.5273$
	学童	101 cm 以上 140cm 未満	$y=0.0000303882x^3-0.00571495x^2+0.508124x-9.17791$
		140 cm 以上 149 cm 未満	$y=-0.000085013x^3+0.0370692x^2-4.6558x+191.847$
		149 cm 以上 184 cm 未満	$y=-0.000310205x^3+0.151159x^2-23.6303x+1231.04$
女 児	幼児	70 cm 以上 120 cm 未満	$y=0.00249x^2-0.1858x+9.0360$
	学童	101 cm 以上 140 cm 未満	$y=0.000127719x^3-0.0414712x^2+4.8575x-184.492$
		140 cm 以上 149 cm 未満	$y=-0.00178766x^3+0.803922x^2-119.31x+5885.03$
		149 cm 以上 171 cm 未満	$y=0.000956401x^3-0.462755x^2+75.3058x-4068.31$

y = 標準体重 (kg)、x = 実測身長 (cm)

次に掲げる肥満度判定曲線 (図 4.) を利用することもできる。

肥満度判定曲線 Weight-for-Height Chart 0-6歳 男子

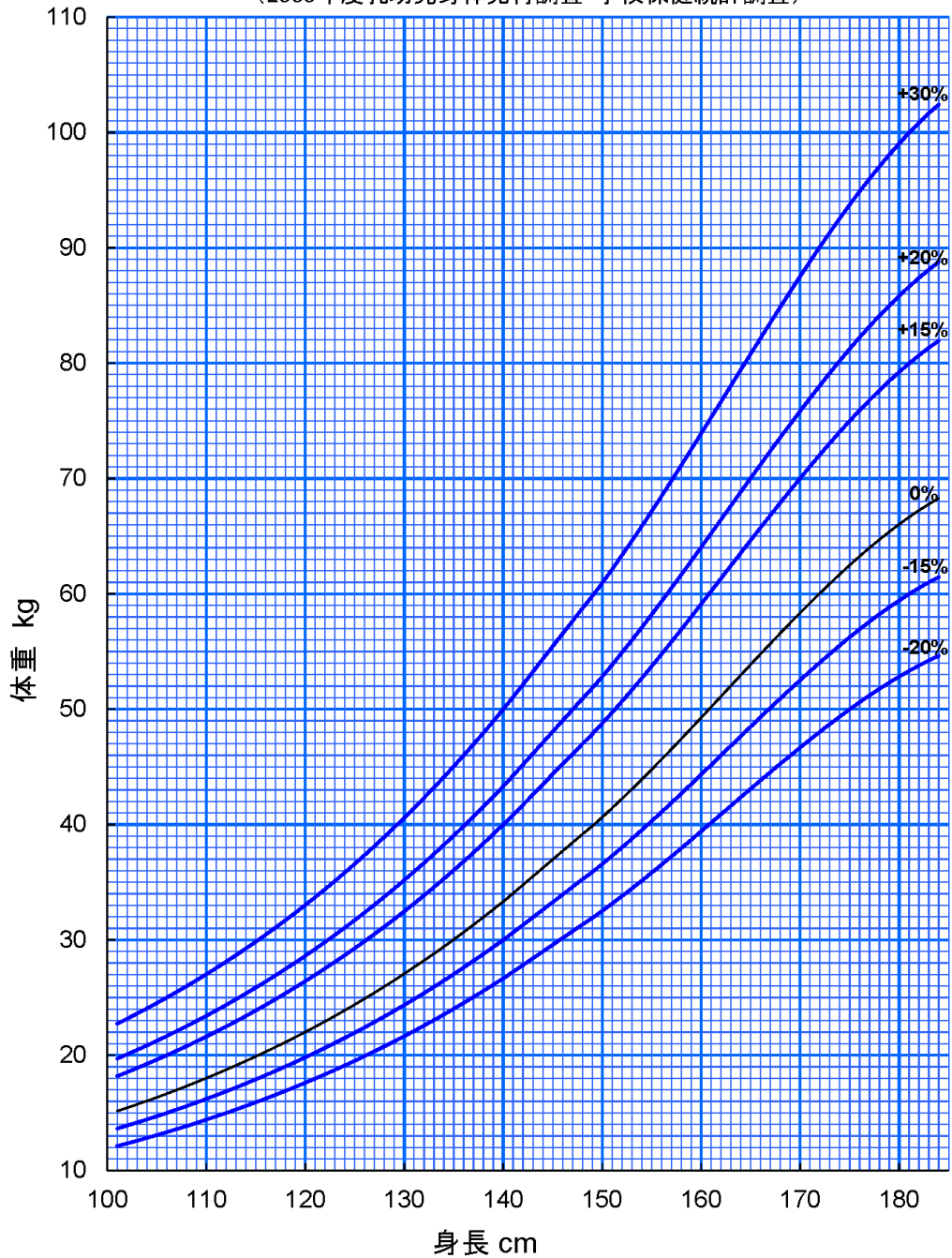
(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会 著者：伊藤善也, 藤枝憲二, 奥野晃正 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25: 77-82, 2016

肥満度判定曲線 Weight-for-Height Chart 6-18歳 男子

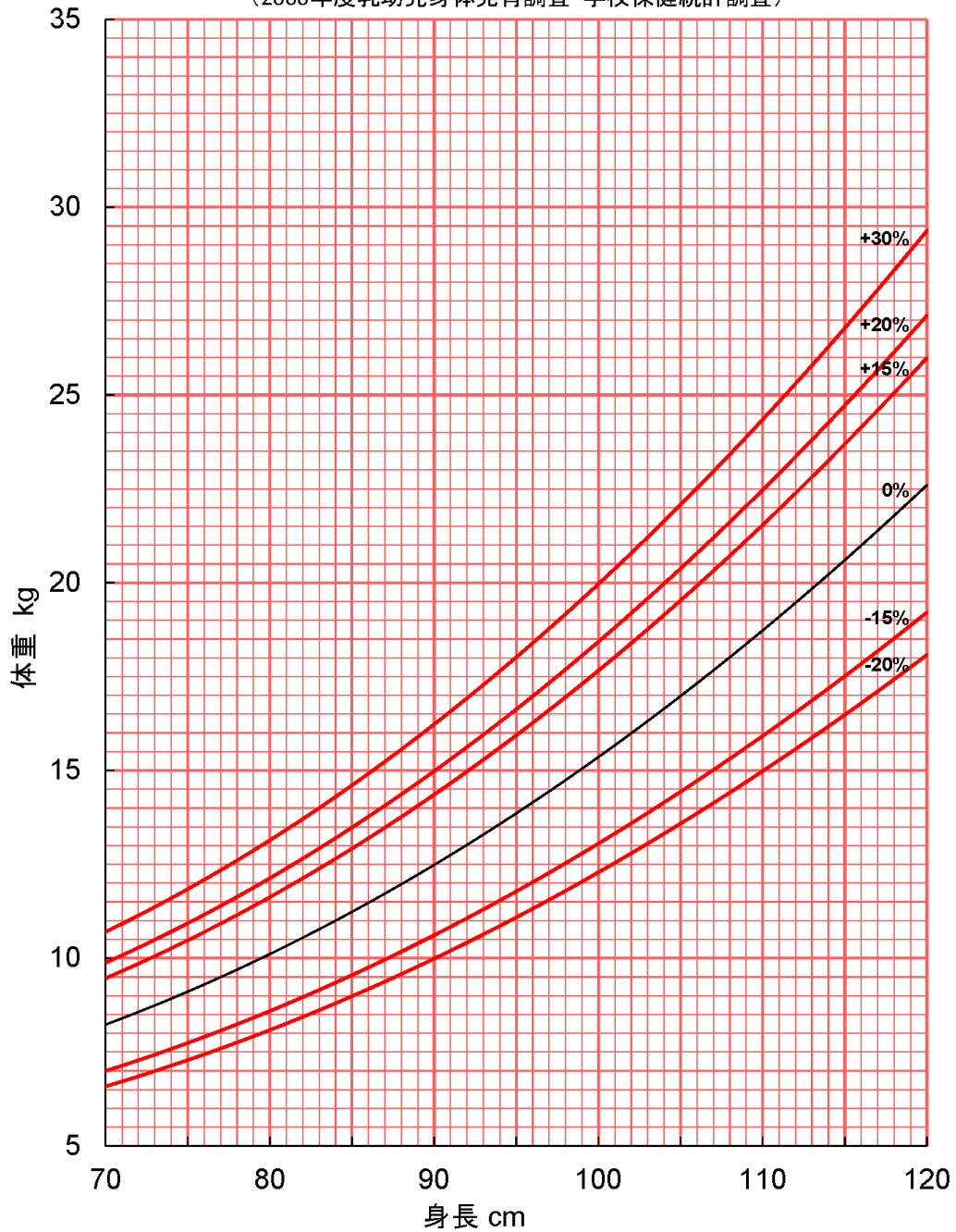
(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会 著者：伊藤善也, 藤枝憲二, 奥野晃正 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25: 77-82, 2016

肥満度判定曲線 Weight-for-Height Chart 0-6歳 女子

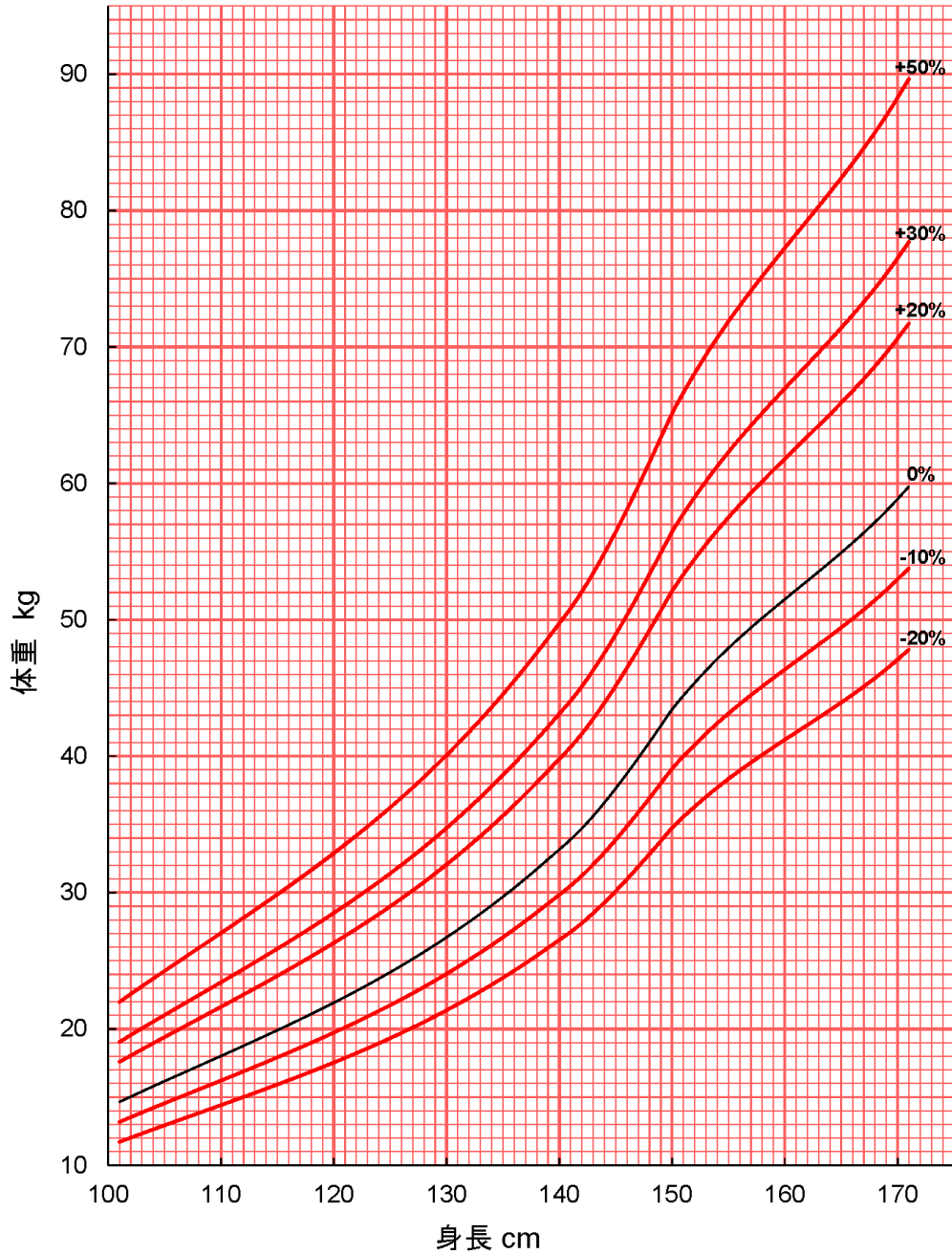
(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会 著者：伊藤善也, 藤枝憲二, 奥野晃正 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25: 77-82, 2016

肥満度判定曲線 Weight-for-Height Chart 6-18歳 女子

(2000年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査)



著作権：一般社団法人 日本小児内分泌学会 著者：伊藤善也, 藤枝憲二, 奥野晃正 Clin Pediatr Endocrinol 2016;25: 77-82, 2016

図4. 性別・身長別肥満度判定曲線

資料 6. 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線⁷⁾

次に掲げる BMI パーセンタイル曲線 (図 5.) を使用する

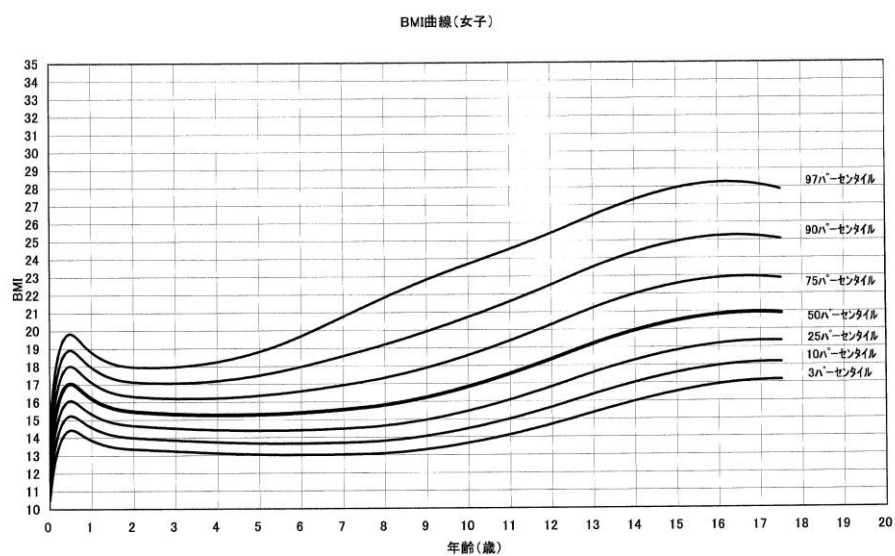
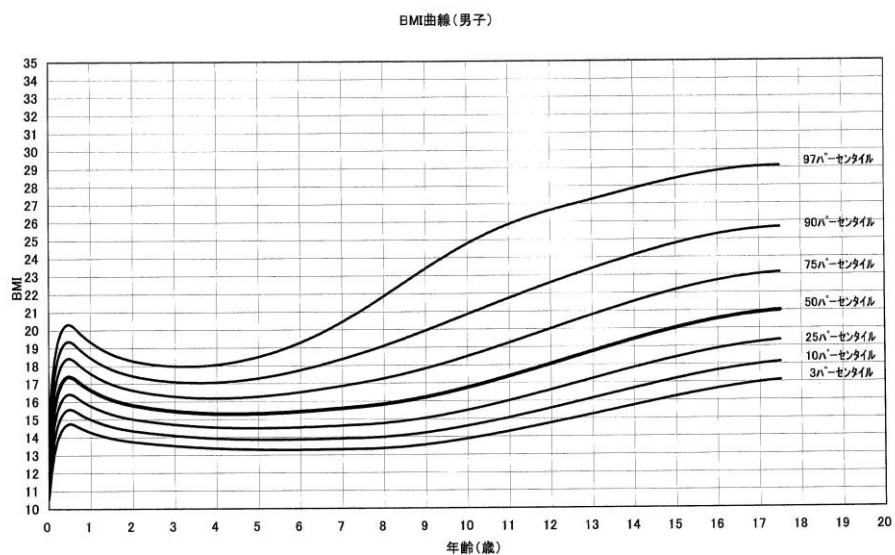


図 5. 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線⁷⁾

資料7. 成人における血圧値の分類 (mmHg)

表3. 成人における血圧値の分類 (mmHg) ⁸⁾

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	120-129	かつ/または	80-84
正常高値血圧	130-139	かつ/または	85-89
I度高血圧	140-159	かつ/または	90-99
II度高血圧	160-179	かつ/または	100-109
III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110
(孤立性) 収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

資料 8. 健診用の高血圧基準 (mmHg)

表 4. 小児・青年期における健診用の高血圧基準 (mmHg) ⁸⁾

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≥ 120	≥ 70
小学校		
低学年	≥ 130	≥ 80
高学年	≥ 135	≥ 80
中学校		
男子	≥ 140	≥ 85
女子	≥ 135	≥ 80
高等学校	≥ 140	≥ 85