

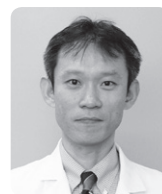
がんの子どもを守る会 2020年度 web 講演会

本年度、新型コロナウイルス感染症の影響により集会型の活動が思うようにできないなか、試行錯誤しながら3回にわたりweb講演会を実施いたしました（配信時に不手際などがございましたことを心よりお詫び申し上げます）。講演の内容を本号及び次号にて、書面の許す限りご紹介いたします。また、本講演会は公益財団法人お金をまわそう基金様からの助成を一部活用させていただきました。

2020年9月13日（日）開催

小児がん経験者と疲れやすさ ～晩期内分泌合併症を中心として～

伊勢原協同病院小児科 石黒 寛之 先生



神奈川県伊勢原市にある伊勢原協同病院小児科の石黒です。小児科の中でも内分泌代謝という領域を専門にしています。本日は「小児がん経験者と疲れやすさ」について学んでいきましょう。事前に質問もいただいていますので、皆さんの質問にもお答えできるように話を進め

ていきたいと思います。初めに小児がんと小児がん経験者の現状を簡単に説明します。そして、皆さんが経験する「疲れやすさ」とは何かを確認し、疲れやすさと密接な関係があるホルモン（内分泌）についてその基礎を学んでいただき、小児がん経験者が経験するかもしれない内分泌

合併症について具体的に示します。最後に、疲れやすさを理解し、どのように主治医に伝えるのが良いのか、疲れは改善されるのかをまとめたいと思います。

小児がん和小児がん経験者の現状

国立がん研究センターの報告では、わが国における1年間あたりの小児がん新規患者発生数は2,100人と報告されています。これは30～40年前でもほぼ同様の報告数です。つまり、小児がん経験者の数は減りも増えもしていません。小児がん患者の内訳は、急性リンパ性白血病に代表される白血病が全体の約1/3程度、続いて、脳腫瘍、リンパ腫、神経芽腫で、これらの疾患で小児がん全体の約2/3を占めています。今から50年以上前には、小児がんは治らない病気と言われていましたが、その後、白血病の治療は飛躍的に進歩し、小児がんが治った子どもたちが増え、小児がん経験者の数は増加の一途をたどっています。現在では、20～30歳代の若年成人の700人に1人が小児がん経験者と言われています。

2006年にアメリカの医学雑誌に衝撃的な事実が公表されました(図1)。

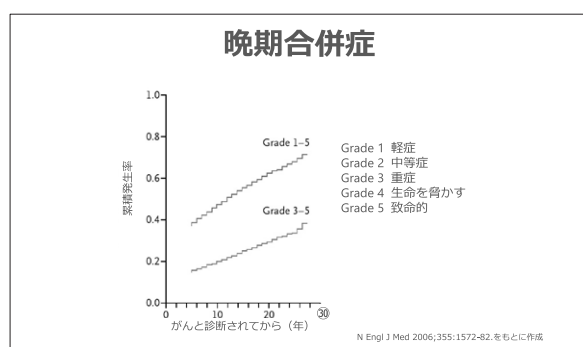


図1

グラフは、小児がんと診断され治療が終了した後に何らかの合併症に罹患した割合を示しています。小児がんと診断されてから30年経過した時点で、約70%の小児がん経験者は何らかの合併症に罹患しており、そして約40%の小児がん経験者はきわめて重篤なグレード3～5の合併症に罹患しています。つまり、小児がんが治ってもその後に様々な晩期合併症に罹患し

ていることを示しています。様々な晩期合併症の中でも、低身長、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症などの内分泌疾患が多いことがわかっています。小児内分泌を専門にしている私が皆さんにお話をする機会があるのはこのような理由からです。

「疲れやすさ」について

「疲れやすさ」とは、医学の言葉で、全身倦怠感、疲労感とも言います。私たちは日常生活の中で疲れたと感ずることがありますが、そのほとんどは休息をとることで一定程度改善します。つまり、病気ではありません。一方、肺炎や胃腸炎などに罹患した際にも、全身倦怠感や疲労感を感ずります。これは、病気に罹患したことによる症状であり、病気が治ることにより症状が改善します。このように、病気でも病気でなくても疲れやすさを感じることがあり、その見極めは時に難しいことがあります。疲れやすさを客観的あるいは数値で表すことができず、本人にしか理解できないことが、評価を難しくする理由の一つです。また、疲れやすさは肉体的な原因でも精神的な原因でもおこります。そして、両者が混在していること、つまり、「何が原因なのかがわからない」ことが多いです。

図2は、成人での検討ですが、がん患者に起こる全身倦怠感の原因を示しています。がんそのものにより全身倦怠感が引き起こされることは経験的に容易に想像できると思いますが、がんの治療によるものや治療中の合併症に起因するものなど、様々な理由で全身倦怠感をきたすことがわかります。一方、がん患者さんでない場合にも様々な疾患が全身倦怠感の原因になり



図2

ますが、その内訳は精神・神経疾患が27%、内分泌代謝疾患が23%で、この2つの領域で全体の50パーセントを占めています。本日は内分泌代謝疾患を中心に話を進めていきます。

ホルモン・内分泌の基礎

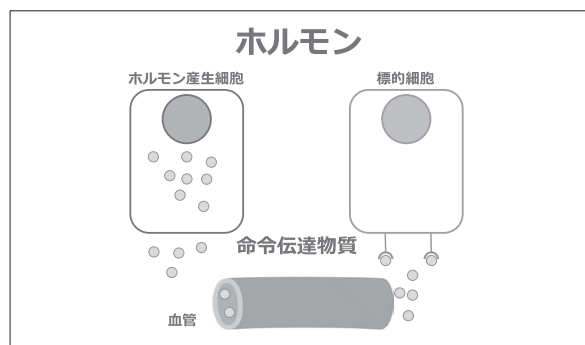


図3

ホルモンとは、Wikipediaによると、「生体の外部や内部に起こった情報に対応し、体内において特定の器官で合成・分泌され、血液など体液を通して体内を循環し、別の決まった細胞でその効果を発揮する生理活性物質」と記されています。少しわかりにくいので図3を用いて説明しますと、生理活性物質、つまりホルモンは、生体の外部や内部で起こった変化や情報に対応して、ホルモンを産生する細胞で産生されます。細胞内で作られたホルモンは細胞外に飛び出し、血液中に入り全身を巡ったホルモンは、標的細胞という、このホルモンの形に対応した受容体に結合し、ホルモン産生細胞からの命令を受け取ります。命令を受け取った後に、標的細胞本来の働きが起こります。例えば成長ホルモンを作ったり、細胞が活発に働いたりします。成長ホルモンは身長を伸ばすホルモンとして知られていますが、脳の中心にある下垂体という場所で作られ、血液中に放出されます。血液中に存在する成長ホルモンが骨端軟骨に作用し、骨端軟骨の部分に骨の成分が作られ、積み重なり骨が伸びていき、その結果として身長が伸びます。私たちの体は極めて少量のホルモンでコントロールされており、ホルモンを産生する臓器である内分泌腺は、体の至る所に存在しています。例えば、ホルモンの命令系統の中心的役

割をする視床下部や下垂体は脳に存在し、そして、その下に甲状腺、精巣や卵巣の性腺、副腎や骨が存在します。

小児がん経験者が罹患する晩期内分泌合併症について

図4のグラフより、小児がんと診断され50年が経過すると、多くの方が何らかの晩期合併症に罹患するのがわかると思います。どのような内分泌疾患を合併するかは、何歳で小児がんと診断されたか、性別、治療内容などにより推測することができます。特に内分泌疾患は、グラフに示した時期に症状が現れやすいと言われています。この中で甲状腺、性腺、副腎機能障害、成長ホルモン分泌不全について説明したいと思います。

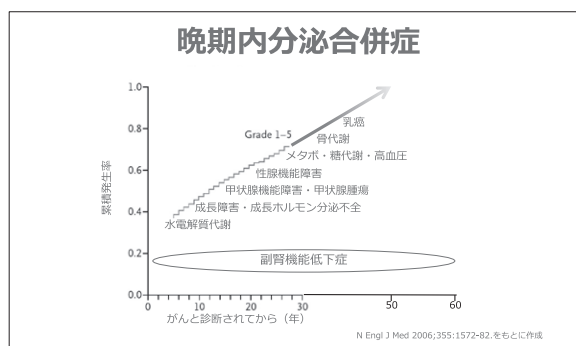


図4

甲状腺は首の真ん中に存在する蝶の形をした臓器です。甲状腺で作られた甲状腺ホルモンは体の様々な細胞に作用し、様々な変化をもたらします。例えば、甲状腺ホルモンが脳に働くことで脳細胞の成熟が促進し思考が活性化され、心臓に働けば、心拍数の増加や収縮力の増強につながり、骨に働けば、骨の成熟を促進し、骨が伸び身長が伸びます。甲状腺ホルモンの働きを一言で表現すると、元気でいるためのホルモンということになります。少し難しい言葉で言うと、全身の代謝促進に関わっています。

何らかの理由で甲状腺ホルモンが作られなかったら私たちの体はどうなるのでしょうか？もし皆さんが治療のために全身に放射線照射を受けたとすると、治療による晩期合併症として、視床下部、下垂体あるいは甲状腺の機能が低下

することがあるかもしれないと推測できるでしょう。甲状腺ホルモンが少なくなってしまう甲状腺機能低下症では、元気であるためのホルモンが不足していますので、全身倦怠感、疲労感、思考力低下、徐脈、女性では不規則な月経や月経過多などを生じます。つまり、小児が経験者で、何らかの理由により甲状腺ホルモンが産生されなくなると、全身倦怠感、疲労感などの症状が現れてきます。

次に、性腺についてですが、男性の性腺は精巣で、女性の性腺は卵巣です。精巣では男性ホルモンを作り精子を育て、卵巣では女性ホルモンを作り卵子を育てます。男性ホルモンは二次性徴あるいは思春期の発現に関与し、また筋肉や骨の発育にも関わっています。女性ホルモンは、思春期の発現に関与し、女性らしさや月経周期に関与します。何らかの理由で、性ホルモンが作られなかったら私たちの体はどうなるのでしょうか。男性ホルモンや女性ホルモンが十分に作られないと思春期が現れず、体つきが小柄で幼いままになってしまい、女性は月経がきません。図5に示すように、性ホルモンは子どもから大人に変わる時期に必要な不可欠なホルモンであり、それがなくなることにより肉体的な変化のみならず、精神的な変化も起こらないと考えられています。

性ホルモンの作用		
男性ホルモン	テストステロン	二次性徴発現に関与 精子産生の促進 筋肉や骨の発育促進 タンパク同化の促進
	卵胞ホルモン ＝エストロゲン	二次性徴発現に関与 月経周期の形成
女性ホルモン	黄体ホルモン ＝プロゲステロン	月経周期の形成 妊娠の維持・母乳分泌の促進

図5

副腎について、副腎は腎臓の上に位置する三角形の形をした臓器です。副腎からは代表的な4種類のホルモンが作られ、これらは、私たちが元気であるためや、ストレスに立ち向かうために必要な大切なホルモンです。副腎皮質から

は血圧調節に関係するアルドステロンが作られ、このホルモンが作れないと血圧が低くなり、立ちくらみや貧血様の症状を呈します。コルチゾールはストレスホルモンともいわれ、私たちの体が様々なストレスにさらされた際に、それに打ち勝つためのホルモンで、このホルモンが十分に作られていないとストレスに立ち向かうことができず、結果的に疲れやすさや倦怠感を自覚します。つまり、副腎からのホルモンが十分に作られない副腎皮質機能低下症では、易疲労感、食欲低下、脱力感などを生じます。

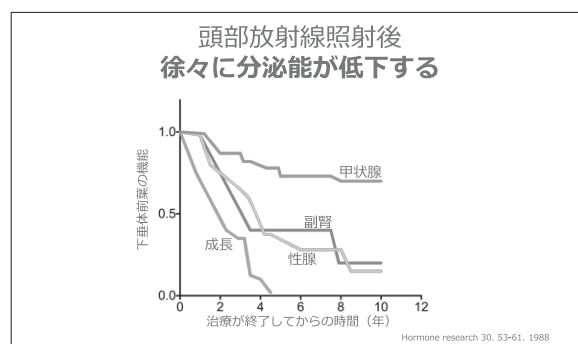


図6

頭部への放射線照射についても知っておいていただきたいです。頭部には、視床下部と下垂体というホルモン命令系統の中樞が存在します。放射線照射の影響で視床下部、下垂体の機能が低下すると、ホルモンが作られないことになり、それは時間の経過とともに変化しています。頭部に大量の放射線照射を受けた場合を考えてみましょう。図6のグラフは、横軸に放射線照射後の時間を、縦軸は下垂体の機能を示しており、機能1.0とは、下垂体前葉の機能が正常に働いていることを示します。放射線照射を受けた直後は比較的機能は温存されていますが、時間経過とともに機能が低下していることがわかります。その機能低下にはおよその順番があり、まず初めに成長ホルモンが作られなくなり、次に性ホルモン、副腎ホルモン、最後に甲状腺ホルモンの順番に現れてくることが多いです。頭部への放射線照射を受けたすべての患者さんに起こるわけではありませんが、時間経過とともに機能が低下している可能性がある

ことは、小児がんの治療が終了した後も定期的なフォローが必要である理由の一つです。

成長ホルモンには、大きく分けて二つの働きがあります。一つは小児期に身長を伸ばすためのホルモン、そしてもう一つは成人期に体の代謝に関わるホルモンです。大人になっても成長ホルモンは大切なのです。何らかの理由で成長ホルモンが作られなかったらどのようなことになるでしょうか。それは、成人成長ホルモン分泌不全症という病気ですが、その病気の特徴として、倦怠感、意欲の低下、情緒不安定といった症状がみられます。そして体脂肪の増加、筋肉量の減少、骨の減少などの症状も見られます。これらをまとめると「活動性の低下」と「メタボリック症候群」にわけることができます。つまり成長ホルモンは、疲れやすさに密接な関係があるホルモンであることが理解できると思います。

成長ホルモン分泌不全の治療は、体の中で不足しているホルモン、つまり、成長ホルモンを補充することになります。基本的には毎日、自宅で、ご自身で皮下注射をしますが、問題として、成長ホルモン治療と原因疾患の再発あるいは二次がん発症の問題があります。現時点においては、成長ホルモン治療による細胞増殖作用の腫瘍への悪影響が完全に否定できず、成長ホルモン治療とがんの発生については、基礎疾患の種類によっては発生率が上昇する可能性があります。一方、現在のところ成長ホルモンとの因果関係が明らかと考えられているのは大腸がんのみで、それ以外の疾患では、成長ホルモン治療による再発リスクは上昇しないとも考えられています。現時点で総合的に判断すると、成長ホルモン治療は脳腫瘍治療終了後、少なくとも1年以上経過してから使用すべきというのが多くの臨床医の意見とされています。この考え方は積極的に成長ホルモン治療を勧めるものでも勧めないものでもありません。また、脳腫瘍以外の小児がんでの成長ホルモン治療と小児がん再発に関しては、まだ十分に解明されていません。治療の適用に関しては、主治医あるいは

内分泌科医とよく相談して決めることをお勧めします。

確認すべき6項目

最後に、「疲れやすさ」を理解しどのように主治医に伝えるのが良いか、疲れが改善されるのかをまとめます。疲れやすさを感じたら次の6項目について確認してみましょう（図7）。

確認すべき6項目

- ① 具体的な表現
- ② 発症時期
- ③ 随伴症状
- ④ 薬剤歴
- ⑤ 生活歴
- ⑥ 嗜好歴

図7

1. 具体的な表現で疲れやすさを説明しましょう。

息切れがすることで疲れやすさを感じる、これは心臓や肺貧血などの合併症などがある場合に認められる症状です。眠気を感じることで疲れやすいと感じるか、夜間熟睡できないなどの睡眠障害はありますか。筋力が低下することで疲れたと感じるのか、精神的にやる気が起きないことで疲れたと感じるのでしょうか。

2. 発生時期：いつから疲れやすさを自覚したのか確認しましょう。

ある日突然、急激に疲れやすさを感じたのか、あるいは、長い時間をかけて疲れやすさを感じたか、多くの場合は慢性的に進行することが多いと思います。

3. 随伴症状：疲れに伴う症状はあるかを確認しましょう。

発熱の有無や食欲の低下、体重の変化とともに疲れやすさを感じる場合、これらは身体的な疾患の存在を示していることが多いです。それとも睡眠を十分にとることができないので疲れやすさを感じるのでしょうか。

4. 薬剤歴：使用している薬に変更などがあったかを確認しましょう。

睡眠薬や抗うつ薬などの脳に作用する薬を始めたことによる疲れやすさを感じるのでしょうか。抗ヒスタミン薬は花粉症などの際に長期間使用しますが、その副作用として眠気があります。

5. 生活歴：生活習慣に変化があったかを確認しましょう。

転居に伴い、慣れない土地で生活を始めたことにより疲れを感じるのでしょうか。職場で重要な立場になり、より一層気を使わなくてはいけないことによって疲れやすさを感じるのでしょうか。

6. 嗜好歴：お酒やタバコの摂取量に変化があったかを確認しましょう。

お酒やタバコの摂取量が増えたことにより、疲れやすさを感じるのでしょうか。

これらの項目を詳細に確認することで、疲れやすさを感じる理由や原因が見えてくるかもしれません。理由・原因が分かれば、疲れやすさという症状が改善するかもしれません。

ここでクイズですが、次の二つの状態、「何かを最後まで行うことができない」、「初めから何もやる気が起きない」について、これらは「精神神経疾患によるもの」または「内分泌代謝疾患によるもの」のどちらによるもののでしょうか。正解は、「何かを最後まで行うことができない」は身体的な要因、つまり内分泌代謝疾患による可能性が高いです。一方で、「初めから何もやる気が起きない」は、精神的な要因、つまり精神神経疾患による可能性が高いです。このように、同じ疲れやすさでも原因が異なり、原因が異なれば治療法も異なりますので、適切に判断することが非常に大切です。

「疲れやすさ」を感じたらどのように対応したら良いか、できることから始めましょう。初めに原因を考え、次にリスク因子を知り、そして、具体的な対策を行いましょ。具体的な原因には、貧血、睡眠障害、栄養失調などがあります。貧血の多くは鉄分が不足して起こる鉄欠乏性貧血ですので、鉄剤の使用が症状を軽減

するかもしれません。十分な睡眠をとり、バランスの良い食事を心がけましょ。基本的なことですが、最も大切なことと思います。心臓、肺あるいは内分泌などの疾患がある場合には積極的に治療を受けましょ。「疲れやすさ」をより感じる人として、女性、うつ病、肥満そして未就労であることがこれまでの検討から知られています。対策として、器質的疾患の積極的な治療、対人関係、学校関係、職場環境など、調整・改善できるところから始め、睡眠や休息などの日常生活も見直しましょ。適度な運動は効果的と言われています。個人によって対応策は異なると思いますが、前向きに取り組むことが大切です。

本日は「疲れやすさ」について話をしました。いかに長期フォローアップが重要であるかを理解していただけたと思います。ご自身の健康上のリスクを正しく理解し、晩期合併症の早期発見、早期治療に努めることが大切です。また、リスクを理解した上で予防を心がけることも重要です。小児科に通院されている間は、ご家族や学校の先生方が皆さんを見守ってくれていますが、社会人になる頃までには自己管理ができることが理想です。自己管理は時に難しく、挫折することもあります。ご家族、医療従事者、社会が皆さんを温かくサポートしてくれていると思います。本日学んだことを何か役に立てていただければ嬉しいです。

質疑応答：皆さまからお寄せいただいたご質問に回答いただきました。

質問 1「化学療法、放射線治療を受けたが、身体的に疲れやすく、精神的にも不安定です。このような症状はいつまで続き、どのように対応したら良いですか」

質問の内容からすると、身体的要因と精神的要因が混在していると思われます。本日お話しした通り、身体的要因には様々な疾患が想定されますが、内分泌疾患に関してはシンプルに考えることができます。晩期内分泌合併症は、病気の種類、診断された年齢、性別、これまで受けてきた治療内容によってある程度推測する事ができます。そこで大切になってくるの

が治療内容です。日本小児がん研究グループは、小児がんの治療や研究を専門とする大学病院小児病院総合病院が参加し臨床研究を実施しているグループで、ここには長期フォローアップ委員会が設置されており、ホームページからは治療サマリーのフォーマットが誰でも自由にダウンロードできる形で掲載されています。皆さんも主治医から治療サマリーをもらっている、あるいは独自の治療サマリーをもっているかもしれません。治療サマリーには、病気の種類、診断された年齢、性別、これまで受けてきた治療内容が詳細に記載されており、その中から治療内容等によって引き起こされる可能性がある晩期合併症を推測し、定期的な評価を行い、適切な治療していく、この流れが大切です。

小児がん経験者の長期フォローアップについては、アメリカの小児がんグループ COG (Children's Oncology Group) が中心的な働きをしています。COG が作成した長期フォローアップガイドラインには、これまで受けてきた治療内容に基づいて、どのような晩期合併症が起こるのか、どのように定期的なフォローアップをするのがよいのかなどが詳細に記載されています。これもホームページから自由にダウンロードすることができます。これらを参考に、適切な長期フォローアップを進めていくことが結果として、安心して治療後の生活を送ることができるのではないかと考えています。

質問 2「病気の種類や使用した薬の違いで晩期合併症に違いはありますか？」

病気の種類が違ふと使用する薬も異なりますので、使用した薬により晩期合併症に違いはありますか、と質問を置き換えることができます。図 8 は、日本小児内分科学会が作成した「小児がん経験者の内分泌フォローアップガイド」の治療別内分泌合併症の一覧で、大きく放射線照射、化学療法剤にわけて、治療によって引き起こされる可能性がある内分泌疾患が列挙されています。このガイドは基本的には皆さんの主治医が使用するものですが、皆さん自身でも確認しておく、なぜ長期フォローアップが必要なのか理解できると思います。

病気の種類や使用した薬の違いで晩期合併症に違いはありますか？										
	成長ホルモン	性腺	副腎	甲状腺	膵臓	視床下部	骨代謝	腎臓	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)	△			△	△	△			△
化学療法剤	局所照射		○	○				○	△	△
	全身照射 (TBI)	△	○	○	△		○	△	△	△
	アルキル化剤	○							△	△
	アントラサイクリン	○								
化学療法剤	メソトレキセート						○	△	△	△
	重金属				○			○		
	ステロイド剤				○	○	○	○		○
	シスプラチン					△				

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 Ver. 1.2 (○可能性が高い、△可能性が充分ある、△可能性が低い)

図 8

質問 3「女性ホルモン補充療法していますが、副作用が辛く、治療を継続することに不安があります」

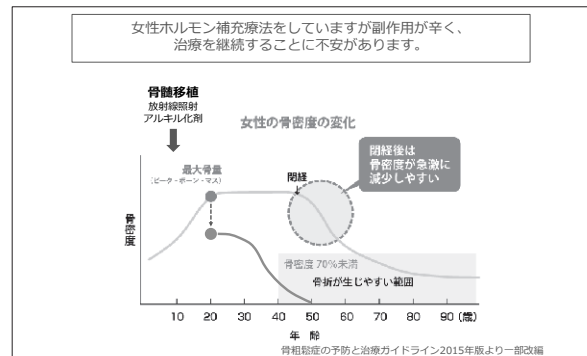


図 9

女性の骨密度変化はどのように起こるかを説明しますと (図 9)、10 歳頃から思春期が始まり、思春期の時期に徐々に女性ホルモンが作られ始めます。そして、女性ホルモンが成人レベルまで達するのと同じく、骨密度も上昇し、20 歳前後で骨密度のピークを迎えます。これを最大骨量と言います。その後、閉経までの約 30 年間は女性ホルモンの値はほぼ一定量で推移し、閉経後、女性ホルモンが徐々に減少し、それに伴い骨密度が減少していくのが生理的な状態です。つまり女性ホルモンと骨密度には密接な関係があります。例えば、思春期に白血病で骨髄移植を受けたとするとどのようなことが起こるのでしょうか。骨髄移植では全身の放射線照射とアルキル化剤を使用することが多く、これにより性腺機能低下症が起きやすいと言われています。女性ホルモンを作ることができないと、骨密度は上昇しません。また、その後、仮に性腺機能が回復し成人相当の女性ホルモンを作ることができたとすると、閉経時期までは一定の骨密度で推移します。しかし、この場合は最大骨量が十分に上昇できていなかったことから、早い時期から骨密度の低下が起こり、日常生活に支障をきたすことが予想されます。女性ホルモンを作ることができない状態で、女性ホルモン補充療法を受けなかった場合はどうでしょうか。20 歳以降、骨髄移植では急激に骨密度が減少し、極めて早い年齢で骨折などの骨粗鬆症症状が現れます。女性ホルモン補充療法中の症状が日常生活に影響を及ぼすことがある一方で、治療を継続する必要性も理解できると思います。女性ホルモン補充療法にも若干の改善の余地があるかもしれませんので、婦人科の先生と再度相談してみることをお勧めします。

上記質問の他にも、疲れやすさは本人にしかわからず周囲に理解されにくいこと、個性が高いことや、小児がん治療の影響が、長い時間が経過してからでてくることがあり、その場合

などにも一度は受診をされてみるのが良いことなどについてもお話いただきました。受診先については、まずは主治医の先生に相談するのがよいこと、定期的な受診をされていない場合に

は、長期フォローアップ外来を開設している病院、以前に小児がん治療を受けた病院に相談することがよいとご助言くださいました。