



Title	陽子線治療による小児髄芽腫患者の治療後内分泌障害の軽減：単施設後ろ向き研究
Author(s)	金子, 直哉
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17026号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17026
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100079
Type	doctoral thesis
File Information	KANEKO_Naoya.pdf, 全文



学位論文

陽子線治療による小児髄芽腫患者の

治療後内分泌障害の軽減

: 単施設後ろ向き研究

**(Reduced endocrine adverse events with proton beam
therapy in pediatric patients with medulloblastoma
: a single-institution retrospective study)**

2026 年 6 月

北 海 道 大 学

金 子 直 哉

Naoya Kaneko

学位論文

陽子線治療による小児髄芽腫患者の

治療後内分泌障害の軽減

: 単施設後ろ向き研究

**(Reduced endocrine adverse events with proton beam
therapy in pediatric patients with medulloblastoma
: a single-institution retrospective study)**

2026 年 6 月

北 海 道 大 学

金 子 直 哉

Naoya Kaneko

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
緒言	7 頁
方法	12 頁
結果	18 頁
考察	33 頁
結論	37 頁
謝辞	39 頁
利益相反	40 頁
引用文献	41 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Naoya Kaneko, Shuntaro Morikawa, Megumi Endo, Nozomi Hishimura, Liu Zhitong, Takeshi Yamaguchi, Hisato Segoe, Jutarō Abe, Kazumi Oura, Saori Sawai, Minako Sugiyama, Yukayo Terashita, Shinsuke Hirabayashi, Yuko Cho, Akie Nakamura, Yukitomo Ishi, Seishin Takao, Yuto Matsuo, Shigeru Yamaguchi, Takayuki Hashimoto, and Atsushi Manabe

Reduced endocrine adverse events with proton beam therapy in pediatric patients with medulloblastoma: a single-institution retrospective study

Endocrine Journal に現在投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 金子直哉、中山加奈子、菱村希、山口健史、寺下友佳代、真部淳、中村明枝
小児髄芽腫患者 10 例の治療後内分泌障害の検討
第 54 回日本小児内分泌学会学術集会、2021 年 10 月 28 日～30 日、ハイブリッド開催（東京、Web）
2. 金子直哉、菱村希、寺下友佳代、中山加奈子、山口健史、澤井彩織、杉山未奈子、平林真介、長祐子、山口秀、橋本孝之、真部淳、中村明枝
小児髄芽腫における内分泌合併症-X 線治療と陽子線治療の比較-
第 31 回臨床内分泌代謝 UPDATE、2021 年 11 月 26 日～27 日、ハイブリッド開催（大阪、Web）
3. 金子直哉、菱村希、寺下友佳代、中山加奈子、山口健史、澤井彩織、杉山未奈子、平林真介、長祐子、山口秀、橋本孝之、真部淳、中村明枝
小児髄芽腫における内分泌合併症-X 線治療と陽子線治療の比較-
第 125 回日本小児科学会学術集会、2022 年 4 月 15 日～17 日、ハイブリッド開催（福島、Web）

4. Kaneko Naoya , Hishimura Nozomi , Morikawa Syuntaro , Terashita Yukayo , Hirabayashi Shinsuke , Cho Yuko , Hashimoto Takayuki , Yamaguchi Shigeru , and Manabe Atsushi

Endocrine Deficiency after Photon and Proton Radiotherapy for Medulloblastoma in Hokkaido University Hospital, Japan

The 62nd Annual ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) Meeting 2024, Saturday 16~Monday 18 November 2024, Liverpool, UK

5. 金子直哉、遠藤愛、菱村希、寺下友佳代、瀬越尚人、安部樹太郎、大浦果寿美、澤井彩織、杉山未奈子、平林真介、長祐子、伊師雪友、山口秀、橋本孝之、真部淳、森川俊太郎

陽子線治療による小児髄芽腫患者の治療後内分泌障害の軽減

:単施設後ろ向き研究

第 58 回日本小児内分泌学会学術集会、2025 年 10 月 30 日～11 月 1 日、東京

要旨

【背景と目的】

近年、小児がん経験者における治療終了後の晩期合併症が問題となっており、特に内分泌障害は高頻度に認められる。髄芽腫は小児脳腫瘍の 10～20%を占め、標準治療には腫瘍摘出術、化学療法、原発巣への放射線局所照射に加え、全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation: CSI) が行われる。第四脳室に好発し視床下部、下垂体とは離れているため、診断時から内分泌障害を伴うことは稀である。一方 CSI の照射範囲には視床下部、下垂体、甲状腺、卵巣等の内分泌臓器と脊椎が含まれるため、治療終了後の内分泌障害や成長障害の発症率は高い。小児がんの治療にも普及しつつある陽子線治療は、正常組織への被ばくを低減でき、腫瘍制御を維持しつつ晩期合併症を軽減することが期待されている。

本研究の目的は、日本人小児髄芽腫患者を対象に X 線治療群と陽子線治療群における治療終了後の内分泌障害を後方視的に検討し、X 線治療と陽子線治療の内分泌機能への影響を検討することである。

【方法】

対象は 1990 年 4 月から 2021 年 3 月の期間に髄芽腫の全治療を終了し、本院に通院歴のある髄芽腫患者とした。発症時 13 歳以上の患者、CSI が行われなかった患者、治療中に死亡した患者、治療終了後 5 年以内に内分泌学的評価を行っていない患者は除外した。診療録より性別、髄芽腫の診断時年齢、現在の年齢、治療終了後年数、CSI の総線量および分割照射回数、原発巣への総線量、化学療法に用いた薬剤と総投与量、造血幹細胞移植の有無を抽出した。

内分泌障害に関するデータとして、身長、体重、二次性徴発来時期、本院で実施した血液検査におけるインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1)、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH)、遊離サイロキシン (free thyroxine: FT4)、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone: LH)、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone: FSH)、エストラジオール、テストステロン、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH)、コルチゾール、抗サイログロブリン抗体、抗サイロペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO) 抗体、甲状腺エコー結果、二重エネルギー X 線吸収測定 (Dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) 法による第 2～4 腰椎骨密度 Z-score、成長ホルモン分泌刺激試験を含む内分泌負荷試験の結果を抽出し、甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘍、成長ホルモン分泌不全症 (growth hormone deficiency: GHD)、性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、副腎機能低下症について、放射線治療終了後 5 年時点および全追跡期間における有病率を算出した。

【結果】

最終的に対象となった患者は 14 例で、1990～2016 年の期間では X 線、2016～2021 年の期間では陽子線を用いた放射線治療が行われた。14 例のうち X 線治療が行われたのは 9 例(以下 X 線治療群)、陽子線治療が行われたのは 5 例(以下陽子線治療群)であった。全例に CSI(23.4～36.0 Gy もしくは Gy[relative biological effectiveness, RBE])と局所照射(原発巣への総線量 50.0～55.8 Gy もしくは Gy[RBE])が施行され、X 線治療群の 1 例を除く 13 例に化学療法が行われた。また、X 線治療群の 2 例で造血幹細胞移植が行われた。診断年齢(中央値)は X 線治療群 4.2 歳、陽子線治療群 9.4 歳であり、放射線治療終了後の全追跡期間(中央値)はそれぞれ 19.5 年と 6.9 年であった。CSI の線量(中央値)は X 線治療群 25.2 Gy、陽子線治療群 23.4 Gy[RBE]であった。

両群の追跡期間の違いを考慮し、まずは放射線治療終了後 5 年時点における内分泌障害の有病率を算出した。X 線治療群では、原発性甲状腺機能低下症 3/9 例(33%)、中枢性甲状腺機能低下症 1/9 例(11%)、小児 GHD 4/9 例(44%)を認めた。一方、陽子線治療群では小児 GHD 3/5 例(60%)を認めたが甲状腺機能異常は認めなかった。

次に、全追跡期間における累積発症と詳細な臨床経過を検討した。甲状腺機能については、X 線治療群では 5/9 例(56%)に原発性甲状腺機能低下症を発症し、1/9 例(11%)に中枢性甲状腺機能低下症を発症した。陽子線治療群では甲状腺機能低下症は認めなかった。さらに、X 線治療群の 2 例において甲状腺腫瘍を認め、そのうち 1 例は甲状腺乳頭癌と診断された。小児 GHD については、X 線治療群 5/9 例(56%)、陽子線治療群 3/5 例(60%)に発症し、診断までの期間はそれぞれ 4.6 年、3.9 年であった。全例で GH 治療開始後 1 年の時点で成長率 SDS と IGF-1 SDS の改善を認めた。身長 SDS 変化は、X 線治療群において改善幅 0.62 SD、陽子線治療群において 0.01 SD であった。DXA 法による第 2～4 腰椎骨密度 Z-score は、X 線治療群で -2.1、陽子線治療群で -3.5 であった。性腺機能については、X 線治療群で 2/9 例(22%)に原発性性腺機能低下症を、1/9 例(11%)に中枢性性腺機能低下症を認め、全例女性であった。また、X 線治療群の男性 1 例に中枢性思春期早発症を認めた。さらに、X 線治療群の 1/9 例(11.1%)に中枢性副腎機能低下症を認め、ヒドロコルチゾン補充療法が行われた。陽子線治療群では性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、副腎機能低下症は認めなかった。

【考察】

本研究は、日本人小児髄芽腫においても陽子線治療が X 線治療に比して原発性甲状腺機能低下症の発症率を軽減する可能性を示唆した。一方、GHD は両

群で高頻度に認められ、陽子線治療を用いても発症率を低下させることは難しい可能性が示唆された。また、陽子線治療群において第2～4腰椎骨密度 Z-score が低い傾向があり、陽子線 CSI による椎体への線量効果が X 線 CSI に比して高い可能性が示唆された。

本研究の限界として、単施設・小規模・後方視的観察研究であり、陽子線治療群の追跡期間が短い点、両群における診断時年齢に差がある点、各臓器や脊椎への照射線量が不明である点、対象症例数が少ない点が挙げられる。しかし、日本人集団を対象に髄芽腫という稀少疾患に対して標準化した診断基準で詳細な内分泌評価を行い、X 線治療と陽子線治療後の内分泌障害について検討した意義は大きいと考える。

【結論】

日本人集団における小児髄芽腫においても、陽子線治療群では X 線治療群に比して、治療終了後 5 年時点での原発性甲状腺機能低下症の発症率が低い可能性が示唆された。一方、小児 GHD は両群において高頻度に認められた。また、第2～4腰椎骨密度 Z-score が陽子線治療群において低い可能性が示唆された。今後、大規模かつ長期的な前向き観察研究を通じて、髄芽腫治療後の内分泌障害について詳細に検討し、さらなる治療戦略の進歩と内分泌障害の低減を目指す必要がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ACTH	adrenocorticotropic hormone
CCS	childhood cancer survivors
CED	cyclophosphamide equivalent dose
CRH	corticotropin-releasing hormone
CSI	craniospinal irradiation
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
fr	fraction
FSH	follicle stimulating hormone
FT4	free thyroxine
GH	growth hormone
GHD	growth hormone deficiency
GHRP-2	growth hormone-releasing peptide-2
Gy	gray
RBE	relative biological effectiveness
IGF-1	insulin-like growth factor-1
LH	luteinizing hormone
SDS	standard deviation score
TPO	thyroid peroxidase
TRH	thyrotropin releasing hormone
TSH	thyroid stimulating hormone

緒言

小児がん経験者の内分泌障害

本邦では新規のがん罹患者が1年間で約100万例発生する。その中で、0～14歳の小児がん罹患者は約2,000から2,500例、全体の1%未満と稀である(Nakata et al, 2023)。小児がんの治療成績の向上はめざましく、5年生存率は70～80%にも達するようになり、20～39歳の若年成人の約700人に一人は小児がん経験者(childhood cancer survivors: CCS)になると見込まれている(Ishida et al, 2011)。この状況の中で、近年、小児がん治療終了後に生じる晩期合併症が問題となっており、特に内分泌障害は全体の約20～22%と高頻度に合併することが知られている(Pradhan et al, 2019; 厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業, 2014)。CCSにおける内分泌障害のリスクとして重要なのは、放射線療法と化学療法である。放射線療法では、頭蓋照射による視床下部・下垂体機能障害や、全身照射・局所照射による甲状腺機能障害、性腺機能障害、脂質代謝異常、骨代謝異常などが生じうる(Chemaitilly et al, 2022; Mostoufi-Moab et al, 2016; Vatner et al, 2018)。また、化学療法では、アルキル化剤による性腺機能障害が代表的である(Chemaitilly et al, 2006; Chemaitilly et al, 2019; Green et al, 2009; Green et al, 2010)。

当院は全国に15ヶ所ある小児がん拠点病院の一つであり、以前より小児血液腫瘍科医と小児内分泌科医が密に連携し、CCSの内分泌障害について定期的なフォローアップを実施していた。特に2020年9月以降は当院においてCCS内分泌フォローアップ体制が確立され、毎月の合同カンファレンス実施、治療終了後の全患者における内分泌学的リスクの評価、適切なフォロー間隔や必要な診察項目・検査項目の提案、カルテ上診察とハイリスク患者を対象とした内分泌外来での併診を行っている。

晩期合併症の内訳
(N=313)

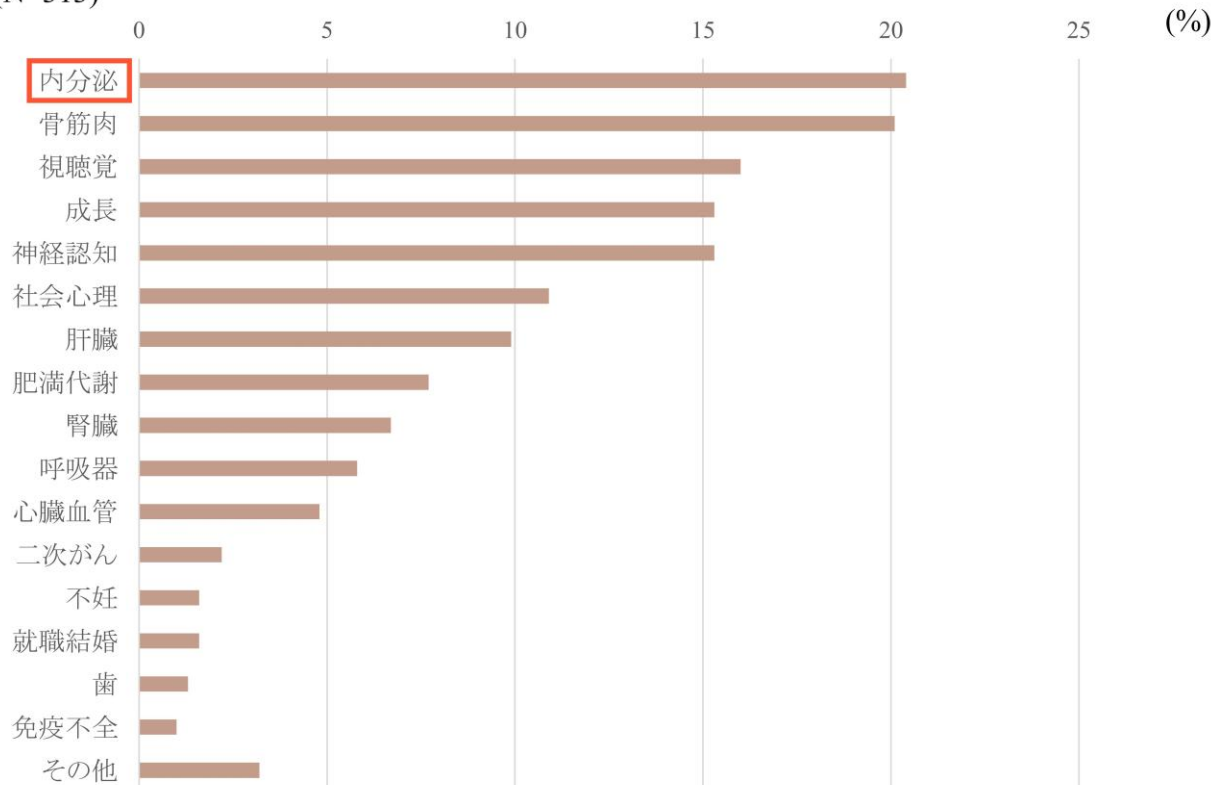


図 1 本邦の CCS における晩期合併症の内訳

(厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 平成 25 年度 総括・分担研究報告書をもとに作成)

本邦 3 施設において 1980 年 1 月から 2009 年 12 月の期間に小児がんと診断された CCS 709 例のうち、晩期合併症を認めた 313 例の合併症の内訳。内分泌障害が最多で 20.4%を占める。

髄芽腫

小児がんの中で脳腫瘍は約 20%を占める。さらに、髄芽腫は小児脳腫瘍の約 10～20%を占め、本邦では 1 年間に約 60～100 例が新たに診断されている (Brain Tumor Registry of Japan, 2017)。

髄芽腫は脳脊髄液を介して播種しやすいという特徴があり、20～30%は診断時に播種を認める。標準治療としては、腫瘍摘出術、アルキル化剤を含む化学療法、原発巣への放射線局所照射の他、播種予防を目的とした全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation: CSI) が行われる (Gajjar et al, 2006; Ramaswamy et al, 2016)。第四脳室が好発部位であり、視床下部・下垂体とは解剖学的に離れているため、発症時から内分泌障害を呈することはまれである (Eaton et al, 2016; Vatner et al, 2018)。

一方、CSI の照射野には、視床下部、下垂体、甲状腺、卵巣などの内分泌機能に関連する臓器が含まれ、髄芽腫の治療終了後には高率に内分泌障害が生じる (Bernier et al, 2021; Harden et al, 2003; Vatner et al, 2018; Yu et al, 2015)。さらに、脊椎への放射線照射の影響で、成長障害も高率に生じる。

近年、X 線を用いた放射線治療による正常組織への影響を軽減する目的で、陽子線治療が小児がんに対して行われ始めている。陽子線治療はブラッグピークを利用した急峻な線量分布を特徴とし、標的範囲への照射をより正確に行うことが可能であり、X 線治療に比べて周囲の正常組織への影響を最小限に抑えることが期待される (Brodin et al, 2011) (図 2)。最近の研究では、髄芽腫に対する陽子線治療は腫瘍制御の面で X 線治療と同等の効果を持ちつつ、晩期合併症を軽減できる可能性があることが示されている (Howell RM et al, 2012)。

海外からの報告では、小児髄芽腫における治療終了後の内分泌障害に関して X 線治療と陽子線治療を比較した文献は 3 編 (Aldrich et al, 2021; Bielałowicz et al, 2018; Eaton et al, 2016) に止まる。Eaton らは陽子線治療群において、甲状腺機能低下症および性腺機能低下症の発症率、何らかのホルモン補充療法を要した患者の率が、X 線治療群に比して有意に低かった一方、成長ホルモン分泌不全症 (growth hormone deficiency: GHD)、副腎機能低下症、中枢性思春期早発症については有意差がなかったと報告している。Aldrich らは、陽子線治療群において原発性甲状腺機能低下症の発症率が有意に低かった一方、中枢性甲状腺機能低下症、GHD、副腎機能低下症については有意差がなかったと報告している。一方、Bielałowicz らは、原発性甲状腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症、および両者を合わせた甲状腺機能低下症の発症率について、陽子線治療群で低い傾向はあるものの、統計学的な有意差はなかったと報告している。いずれの先行研究においても観察期間が比較的短い点を限界としており、GHD などの中枢性内分泌障害の発症率に対する陽子線治療の優位性は明確ではない可能性を指摘している。また、原発性あるいは中枢性甲状腺機能低下症に関する優位性についても、必ずしも一致した結果が示されていない。

本邦では 2016 年 4 月より小児がんに対する陽子線治療が保険適用となり、当院でも髄芽腫に対する陽子線治療が開始された。本邦からは、Mizumoto らが国内 4 施設において陽子線治療を受けた CCS 343 例(0～19 歳)のうち、5 年以上フォローが継続された 62 例を対象として、長期予後および晩期合併症について後ろ向きに検討している。観察期間中央値 8 年の追跡における晩期有害事象の累積発生率を示したが、対象疾患は脳腫瘍、頭頸部腫瘍、骨・軟部肉腫、胸腹部腫瘍など多様であるとともに、内分泌障害についての詳細な検討は行われていない (Mizumoto et al, 2017)。また、Uemura らは、小児脳腫瘍患者において陽子線 CSI と X 線 CSI 後の急性毒性を比較し、陽子線 CSI では悪心・嘔吐などの急性消化

管毒性が有意に軽減することを報告している。一方、本研究の評価対象は治療中から治療直後にかけての急性有害事象に限られており、内分泌障害についての検討は行われていない(Uemura et al, 2022)。

これらの報告から本邦においても小児がんに対する陽子線治療の安全性および急性毒性低減効果に関する知見は蓄積されつつあるものの、日本人集団における小児髓芽腫を対象とした X 線および陽子線治療後の内分泌障害についての知見は、依然として限られている。本研究では、日本人小児髓芽腫患者における治療終了後の内分泌障害について、X 線と陽子線の違いによる影響を検討することを目的とし、本院で治療された小児髓芽腫患者を対象に内分泌障害を後方視的に検討した。

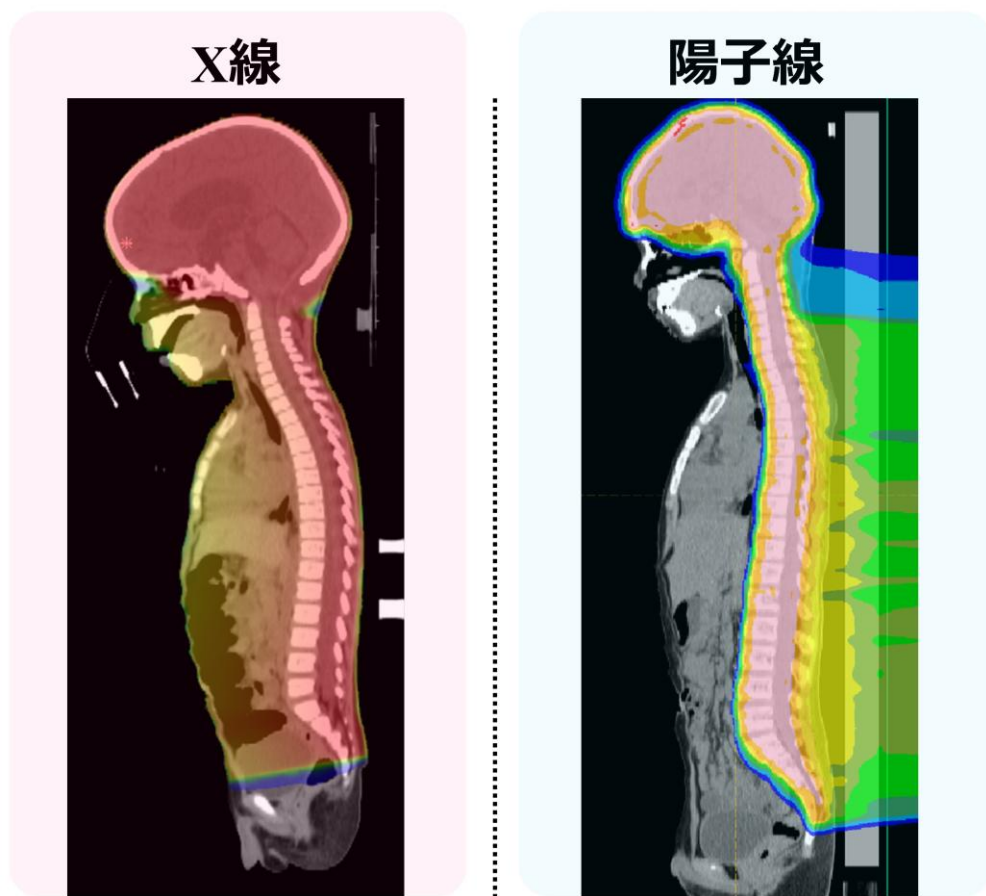


図 2 X 線治療と陽子線治療による CSI の線量分布図

X 線による CSI では、椎体前方の顔面下部、頸部、胸腹部などの標的範囲外へ線量の広がりが認められる。一方、陽子線による CSI では、椎体前方へは照射がほとんど及ばず、標的外臓器の線量が抑制されている。

方法

1990 年 4 月から 2021 年 3 月の期間に髄芽腫の全治療を終了し、当院に通院歴のある患者を対象とした。髄芽腫の診断は、病理組織学的検査により確認された。発症時 13 歳以上である患者、治療終了前に死亡した患者、治療終了後 5 年以内に内分泌学的評価を行っていない患者、CSI を行っていない患者は除外した。本研究はヘルシンキ宣言に準拠して実施され、北海道大学病院の倫理審査委員会によって承認された(承認番号:024-0133、承認日:2024 年 7 月 10 日)。本研究では患者の組織サンプルは使用しておらず、すでに診療を終了している患者も含まれていた。そのため、オプアウト方式を採用した。本研究の詳細情報は北海道大学病院のウェブサイトに掲載され、患者またはその保護者が研究参加を辞退する機会を設けた。

対象患者において、診療録より性別、髄芽腫の診断時年齢、現在の年齢、治療終了後年数、CSI の総線量、分割照射回数、原発巣への総線量、化学療法に用いたアルキル化剤の総投与量、造血幹細胞移植の有無を抽出した。また、内分泌障害の評価に関する臨床データとして、身長、体重、二次性徴発来時期、本院で実施した血液検査におけるインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1)、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH)、遊離サイロキシン (free thyroxine: FT4)、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone: LH)、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone: FSH)、エストラジオール、テストステロン、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH)、コルチゾール、抗サイログロブリン抗体、抗サイロペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO) 抗体、甲状腺エコー結果、二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) 法による第 2~4 腰椎骨密度 Z-score (Hologic® Horizon™ QDR™ series)、成長ホルモン分泌刺激試験を含む内分泌負荷試験の結果を抽出した。

主要評価項目として、甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘍、成長ホルモン分泌不全症 (growth hormone deficiency: GHD)、性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、中枢性副腎機能低下症について、X 線治療群、陽子線治療群それぞれの全追跡期間における有病率、および内分泌障害診断時の放射線治療終了後年数を算出した。さらに、放射線治療終了後 5 年時点における、X 線治療群と陽子線治療群それぞれの内分泌障害の有病率を算出し、群別 (X 線治療群、陽子線治療群) に n/N(%) で列挙し、表にまとめた。原発性および中枢性甲状腺機能低下症に関する追加評価のため、TRH 負荷試験の結果を確認した。

さらに、GHD 患者における GH 治療効果の検討のため、X 線治療群と陽子線治療群における、髄芽腫診断時から GHD 診断時までの成長率と、GH 治療開始後

1 年までの成長率の変化、GHD 診断時と GH 治療開始後 1 年での IGF-1 SDS の変化、髄芽腫診断時、GHD 診断時、GH 治療開始後 1 年の身長 standard deviation score (SDS) の変化を算出した。成長率および身長 SDS は、加藤らの報告 (Kato et al, 2011) に基づき日本小児内分泌学会が公開している体格指数計算ファイル (日本小児内分泌学会, http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html) に体格データを入力し算出した。

本研究は対象患者数が限られ患者背景も多様であるため、探索的な研究として X 線治療群、陽子線治療群における内分泌障害の頻度、発症時期、詳細な経過を記述することを目的とした。

内分泌障害の評価

甲状腺機能低下症は、レボチロキシンナトリウム補充療法が開始された時点を診断時とし、TSH、FT4 の値から顕性甲状腺機能低下症、潜在性甲状腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症に分類した。さらに、顕性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能低下症を合わせて、原発性甲状腺機能低下症と定義した。顕性甲状腺機能低下症は、TSH が 5 μ IU/mL 以上かつ FT4 が 0.75 ng/dL 未満の場合と定義した。潜在性甲状腺機能低下症は、TSH が 5 μ IU/mL 以上かつ FT4 が 0.75 ng/dL 以上、1.50 ng/dL 未満である場合と定義した。中枢性甲状腺機能低下症は、TSH が 5 μ IU/mL 未満かつ、FT4 が 0.75 ng/dL 未満の場合と定義した。さらに、CSI による頭蓋内照射による TSH 分泌低下と甲状腺への照射による TSH 分泌上昇が同時に起こり、甲状腺機能正常、原発性甲状腺機能低下症、および中枢性甲状腺機能低下症の鑑別が困難になる可能性を考慮し、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyrotropin releasing hormone: TRH) 負荷試験における TSH 低反応 (下垂体性甲状腺機能低下症を示唆) と TSH 遷延反応 (視床下部性甲状腺機能低下症を示唆) の有無を確認した。

TRH 負荷試験ではプロチレリン 5 μ g/kg ($\leq$ 500 μ g) を静脈内投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分の時点で TSH を測定した。TRH 負荷後の TSH の頂値が 10 μ IU/mL 未満の場合を低反応、TSH の 120 分値が頂値の 50% 以上の場合を遷延反応と定義した。

小児 GHD は骨端線閉鎖前の患者において成長率の低下、血清 IGF-1 低値を認めた際に疑われ、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、または growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2) 負荷試験が実施された。

重症成人成長ホルモン分泌不全症は、骨端線閉鎖後の患者、あるいは小児 GHD に対する GH 治療を終了し 4 週間以上の休薬期間を設けた患者において、血清 IGF-1 低値、肝機能異常、脂質代謝異常などを認めた際に疑われ、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、グルカゴン負荷試験、または GHRP-2 負荷試験が実施された。

インスリン負荷試験では超速効型ヒトインスリン 0.1 単位/kg を静脈内投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分の時点で成長ホルモン (growth hormone: GH) を測定した。

アルギニン負荷試験では L-アルギニン塩酸塩 0.5 g/kg ($\leq$ 30 g) を 30 分かけて静脈内持続点滴で投与し、投与前、投与後 30 分、60 分、90 分、120 分の時点で GH を測定した。

グルカゴン負荷試験では、グルカゴン 0.03 mg/kg ($\leq$ 1.0 mg) を皮下注射し、投与前、投与後 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分の時点で GH を測定し

た。

GHRP-2 負荷試験では、プラルモレリン塩酸塩 $2\text{ }\mu\text{g/kg}$ ($\leq 100\text{ }\mu\text{g}$)を静脈内投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分の時点で GH を測定した。

小児 GHD については、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験のいずれかで GH の頂値が 6 ng/mL 以下、あるいは GHRP-2 負荷試験で 16 ng/mL 以下である場合に診断された。

重症成人 GHD については、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、グルカゴン負荷試験のいずれかで GH 頂値が 1.8 ng/mL 以下、あるいは GHRP-2 試験で 9 ng/mL 以下であった場合に診断された。

二次性徴の評価には Tanner 分類 (Marshall et al, 1969; Marshall et al, 1970) (表 1) を用い、二次性徴の開始は、男性では精巣容積が 4 mL を超えること (Tanner 分類 G2)、女性では乳房発育の開始 (Tanner 分類 B2) と定義した。性腺機能低下症は、男性では 13 歳までに精巣容積が増大しない場合、女性では 12 歳までに乳房発育がみられない場合に疑われた。また、女性において 15 歳までに初経が発来しない月経遅延、あるいは既に月経を認めていた症例において 3 か月以上持続する続発性無月経、もしくは月経周期が 35 日以上月経不順を認めた場合も、性腺機能低下症が疑われた。LH、FSH 値が年齢と二次性徴段階 (Tanner 分類) に応じた基準値より高値かつ性ホルモンが低値の場合を原発性性腺機能低下症と定義した。また、LH、FSH 値が正常もしくは低値、かつ性ホルモンが低値の場合は中枢性性腺機能低下症と定義した。一部の症例では LHRH 負荷試験が実施され、LH、FSH の過大反応は原発性、低～無反応は下垂体性、遷延反応は視床下部性性腺機能低下症を示唆する所見とした。

LHRH 負荷試験ではゴナドレリン酢酸塩 $2.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ ($\leq 100\text{ }\mu\text{g}$)を静脈内投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分の時点で LH および FSH を測定した。

中枢性思春期早発症は、男子で 9 歳未満に精巣容積が 4 mL を超えた場合、女子で 7.5 歳未満に乳房発育が認められた場合に疑われ、LH、FSH、エストラジオール、テストステロンに基づいて診断された。

副腎機能低下症は、午前 8 時のコルチゾールが $4.0\text{ }\mu\text{g/dL}$ 以下の場合に疑われ、corticotropin-releasing hormone (CRH) 負荷試験または GHRP-2 負荷試験が実施された。

CRH 負荷試験ではコルチコレリン $1.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ ($\leq 100\text{ }\mu\text{g}$)を静脈内投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分の時点で ACTH およびコルチゾールを測定した。

GHRP-2 負荷試験では、プラルモレリン塩酸塩を $2\text{ }\mu\text{g/kg}$ ($\leq 100\text{ }\mu\text{g}$)を静脈内

投与し、投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分の時点で ACTH およびコルチゾールを測定した。

コルチゾールの頂値が 15 $\mu\text{g/dL}$ 以下の場合 (Hayakawa et al, 2018) に副腎機能低下症と診断された。

表 1 Tanner 分類 (Marshall らの定義をもとに作成)

	女子 (B:乳房発育):
B1	前胸壁と同一レベルで乳輪のみ突出なし (前思春期)
B2	乳房芽出現、乳輪のわずかな隆起
B3	乳房・乳輪の拡大
B4	乳輪と乳頭が二次隆起を形成
B5	成人型 (乳輪は乳房面と同一レベル、乳頭のみ突出)
	男子 (G:外陰・陰茎/精巣発育):
G1	小児型 (精巣容積 3 mL 以下)
G2	精巣容積増大 (4 mL 以上)、陰囊皮膚変化が先行、陰茎長はほぼ不変
G3	陰茎の長軸方向発育、精巣容積増大
G4	陰茎長径 + 径がさらに増、包皮・亀頭の成熟
G5	成人型 (精巣容積 15 ~ 25 mL 以上)
	男女共通 (PH:恥毛):
PH1	なし (産毛程度)
PH2	疎な軟毛
PH3	粗い色素毛が増加
PH4	成人様の毛質で密度増、ただし大腿内側へは未達
PH5	成人型で大腿内側へ拡大

結果

2004 年 4 月から 2021 年 3 月の期間において当院で髄芽腫に対して治療された全患者が 22 例であった。さらに 1990 年 4 月から 2004 年 3 月の期間に髄芽腫に対する治療を受け、当院に通院中かつ診療録が確認できた患者が 3 例であった。これら 25 例のうち 5 例が発症時 13 歳以上のため除外された。さらに、治療終了前に死亡した 2 例、治療終了後 5 年以内に内分泌学的評価を行っていない 3 例、CSI を行っていない 1 例を除外し、最終的に 14 例が対象患者として登録された。X 線治療群 9 例、陽子線治療群 5 例が含まれた。1990 年 4 月から 2004 年 3 月に治療を受けた 3 例は全例 X 線治療群に組み入れられた。

(図 3)

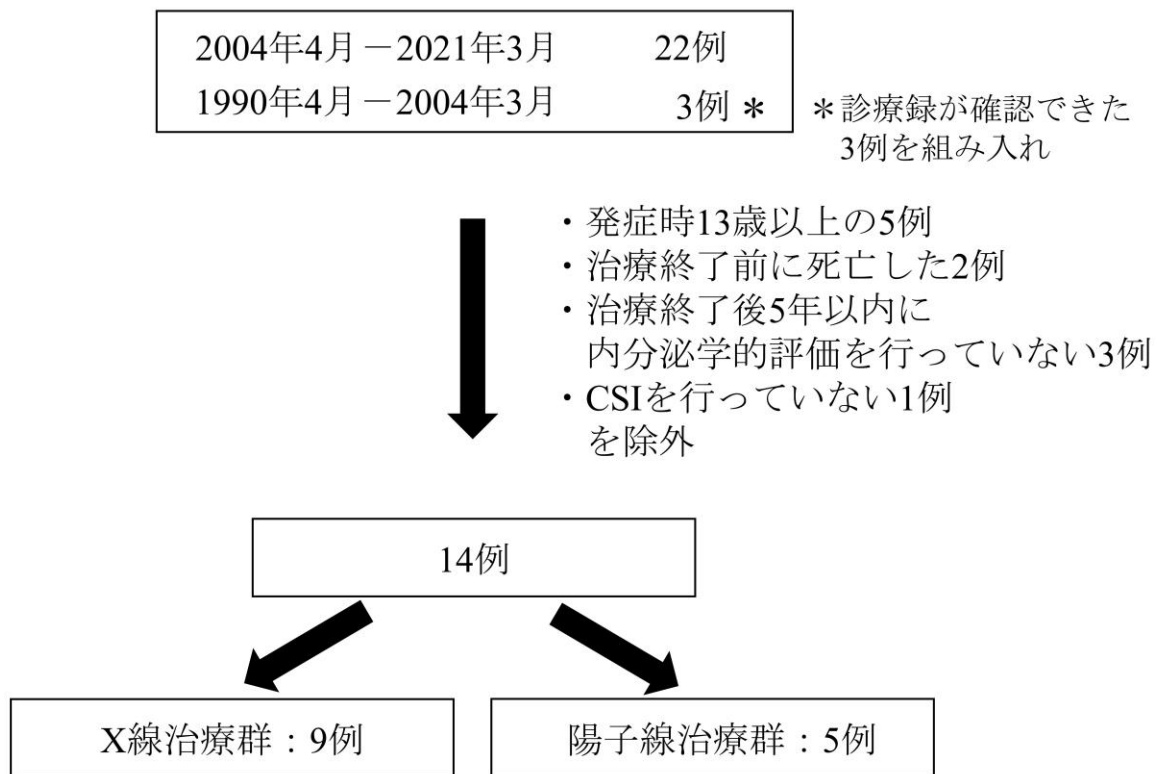


図 3 対象患者フロー

対象患者はその時点での標準治療によって治療されており、対象期間中に治療法は変化していた (Bloom et al, 1982; Packer et al, 2006; Jakacki et al, 2012)。髄芽腫の治療には、外科的腫瘍切除、化学療法、放射線治療 (全脳全脊髄照射および原発巣への局所照射)、造血幹細胞移植が含まれていた。患者 1 を除く 13 例で化学療法が行われ、化学療法薬には、アルキル化剤 (シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ブスルファン、チオテパ)、プラチナ製剤 (シスプラチン、カ

ルボプラチン)、ビンクリスチン、エトポシドが含まれた。性腺機能障害のリスクを高めることが知られているアルキル化剤の総投与量をシクロホスファミド換算量 (cyclophosphamide equivalent dose: CED) (Green et al, 2014) として算出した。また、プラチナ製剤、特にシスプラチンも性腺機能障害のリスクを高めることが知られているが、国際的に確立した性腺毒性に関する換算式は存在しないため、シスプラチン、カルボプラチンそれぞれの総投与量を算出した。放射線治療では、X 線または陽子線を用いた全脳全脊髄照射および原発巣への局所照射が行われた。1990 年 4 月から 2016 年 3 月までは全ての患者が X 線治療を受け、2016 年 4 月から 2021 年 3 月までは全ての患者が陽子線治療を受けていた。さらに、対象患者は治療終了後 5 年以内に小児血液腫瘍科医もしくは小児内分泌科医による身体診察、計測、血液検査等の内分泌学的評価を受け、3～6 ヶ月おきに定期フォローが継続された。陽子線治療群の患者は、治療終了時期と当院における CCS フォローアップ体制が確立した時期が近く、負荷試験を含めた内分泌学的評価が、よりこまめに実施されていた。

患者背景

患者背景を表 2 に示した。連続変数は中央値(最小値～最大値)で、カテゴリ変数は n/N(%) で示した。X 線の線量の単位は gray (Gy)、陽子線の線量の単位は X 線に比した生物学的効果の高さを考慮し、Gy[relative biological effectiveness: RBE]と表記した。CSI の分割照射回数の単位は fraction (fr)と表記した。

登録された 14 例のうち、X 線治療群 9 例、うち女性 4/9 例(44%)、陽子線治療群 5 例、うち女性 1/5 例(20%)であった。診断時年齢は、X 線治療群で 4.2 歳(1.4～12.5 歳)、陽子線治療群で 9.4 歳(5.3～11.7 歳)であり、陽子線治療群で診断時年齢が高かった。放射線治療終了後の追跡期間は、X 線治療群で 19.5 年(9.7～34.7 年)、陽子線治療群で 6.9 年(5.4～8.1 年)であり、陽子線治療群で短かった。CSI の総線量は、X 線治療群で 25.2 Gy(23.4～36.0 Gy)、陽子線治療群で 23.4 Gy[RBE](23.4～36.0 Gy[RBE])であった。原発巣への総線量は X 線治療群で 54.9 Gy(54.0～55.8 Gy)、陽子線治療群では全例 55.8 Gy[RBE]であった。化学療法薬として用いられたアルキル化剤の CED は、X 線治療群(6/9 例)で 12.0(0～35.3) g/m²、陽子線治療群(5/5 例)で 16.0(12.0～16.0) g/m²であった。プラチナ製剤に関しては、シスプラチンの総投与量は X 線治療群(5/9 例)で 400(75.0～600) mg/m²、陽子線治療群(3/5 例)で 447.5(337.5～600) mg/m²で大きな差はみられなかった。カルボプラチンの総投与量は、X 線治療群(3/9 例)で 665(315～1050) mg/m²、陽子線治療群(3/5 例)で 1050(562.5～1050) mg/m²であった。

表 2 患者背景

F: female, M: male, CSI: craniospinal irradiation,

Gy: gray, RBE: relative biological effectiveness, fr: fraction,

CED: cyclophosphamide equivalent dose, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin

NA: not available

患者 3 については CSI の分割照射回数、原発巣への総線量が得られなかった。

患者 1 では化学療法は行われておらず、患者 3、5 では大量化学療法と造血幹細胞移植が行われた。患者 2、3 については化学療法薬の投与量に関する情報が得られなかった。

X線治療群

患者番号 (N=9)	性別	診断時年齢 (歳)	年齢 (歳)	追跡期間 (年)	CSI 総線量 (Gy)	CSI 分割照射回数 (fr)	原発巣 総線量 (Gy)	CED (g/m ²)	CDDP (mg/m ²)	CBDCA (mg/m ²)	造血幹細胞 移植
1	M	1.4	36.2	34.7	25.0	10	50.0	0	0	0	-
2	M	11.1	33.6	20.9	24.0	12	54.0	NA	NA	NA	-
3	F	4.2	29.4	24.7	24.0	NA	NA	NA	NA	NA	+
4	M	6.2	27.0	20.7	25.2	14	54.0	4.2	600	0	-
5	F	1.8	22.2	19.5	25.2	14	54.0	35.3	400	0	+
6	F	12.5	25.0	12.3	36.0	20	55.8	12.0	75	315	-
7	M	3.8	16.3	12.3	23.4	13	55.8	16.0	600	0	-
8	F	6.3	18.2	11.8	36.0	20	55.8	11.0	0	1050	-
9	M	3.0	12.9	9.7	36.0	20	55.8	12.0	150	665	-
中央値		4.2	25.0	19.5	25.2	14	54.9	12.0	400	665	

陽子線治療群

患者番号 (N=5)	性別	診断時年齢 (歳)	年齢 (歳)	追跡期間 (年)	CSI 総線量 (Gy[RBE])	CSI 分割照射回数 (fr)	原発巣 総線量 (Gy[RBE])	CED (g/m ²)	CDDP (mg/m ²)	CBDCA (mg/m ²)	造血幹細胞 移植
10	F	9.4	17.7	8.1	36.0	20	55.8	12.0	0	1050	-
11	M	11.0	18.7	7.5	23.4	13	55.8	16.0	600	0	-
12	M	5.3	12.4	6.9	36.0	20	55.8	12.0	0	1050	-
13	M	8.0	14.1	5.9	23.4	13	55.8	16.0	337.5	562.5	-
14	M	11.7	17.3	5.4	23.4	13	55.8	16.0	447.5	0	-
中央値		9.4	17.3	6.9	23.4	13	55.8	16.0	447.5	1050	

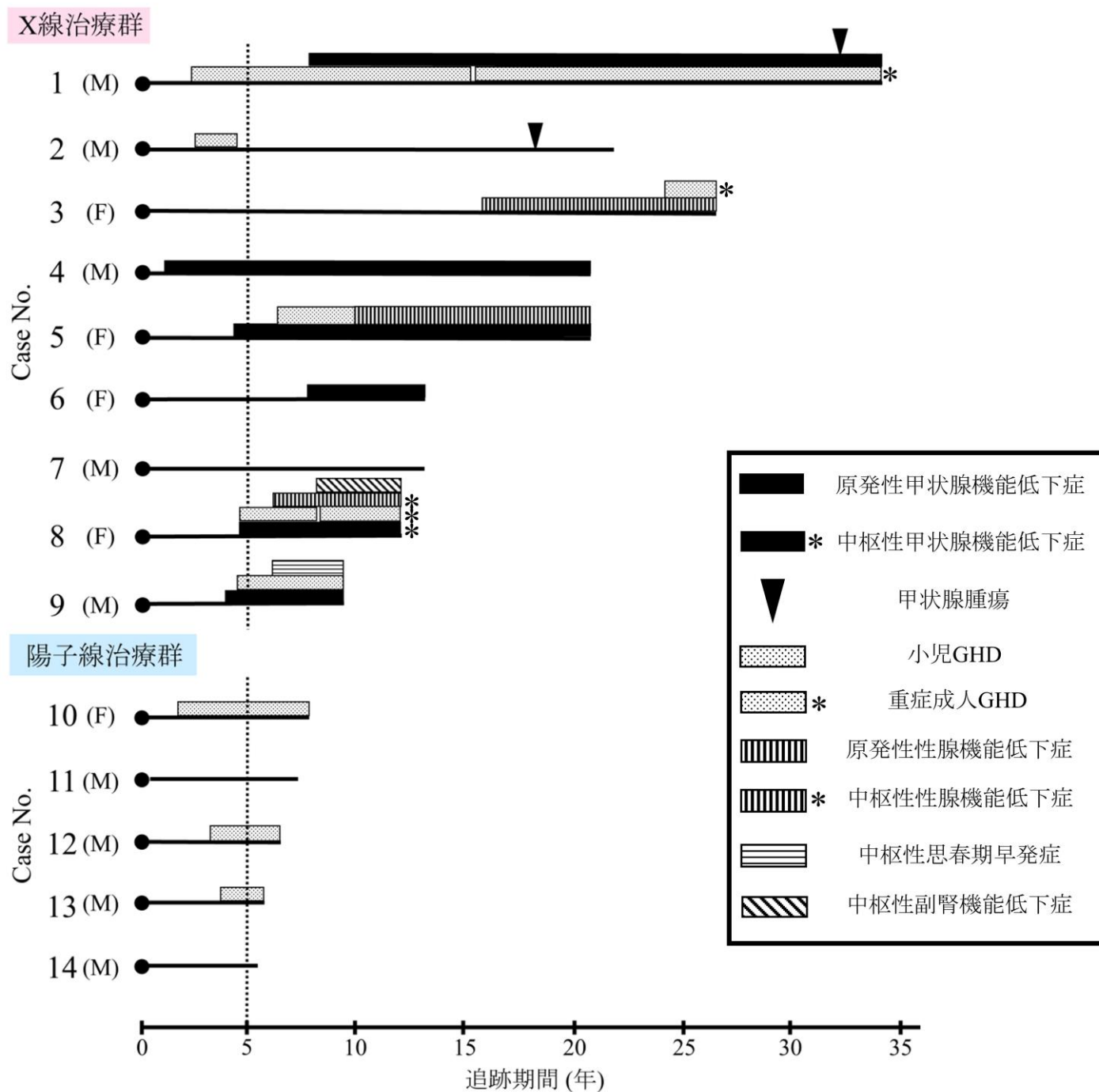


表 3 放射線治療終了後 5 年時点での内分泌障害の頻度

放射線治療終了後 5 年時点において、X 線治療群では原発性甲状腺機能低下症 3/9 例(33%)、中枢性甲状腺機能低下症 1/9 例(11%)、小児 GHD 4/9 例(44%)を認めた。陽子線治療群では原発性および中枢性甲状腺機能低下症は 0/5 例(0%)、小児 GHD は 3/5 例(60%)に認めた。甲状腺腫瘍、原発性および中枢性性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、中枢性副腎機能低下症はいずれの群でも認めなかった。

GHD: growth hormone deficiency

	X線治療群 (N=9)	陽子線治療群 (N=5)
原発性甲状腺機能低下症	3 (33.3%)	0 (0%)
中枢性甲状腺機能低下症	1 (11.1%)	0 (0%)
小児GHD	4 (44.4%)	3 (60.0%)

表 4 追跡期間全体での内分泌障害頻度と、診断時の放射線治療終了後年数
GHD: growth hormone deficiency

	X線治療群	陽子線治療群
	(N=9)	(N=5)
内分泌障害 [N(%)]		
甲状腺機能低下症（原発性）	5 (55.6%)	0 (0%)
甲状腺機能低下症（中枢性）	1 (11.1%)	0 (0%)
甲状腺腫瘍	2 (22.2%)	0 (0%)
小児GHD	5 (55.6%)	3 (60.0%)
重症成人GHD	3 (33.3%)	0 (0%)
性腺機能低下症（原発性）	2 (22.2%)	0 (0%)
性腺機能低下症（中枢性）	1 (11.1%)	0 (0%)
中枢性思春期早発症	1 (11.1%)	0 (0%)
中枢性副腎機能低下症	1 (11.1%)	0 (0%)
放射線治療終了後の年数（年）,[中央値（最小, 最大）]		
甲状腺機能低下症（原発性）	4.5 (1.6, 8.1)	NA
甲状腺機能低下症（中枢性）	4.7	NA
甲状腺腫瘍	24.7 (17.9, 31.4)	NA
小児GHD	4.6 (2.5, 6.0)	3.9 (2.4, 4.4)
重症成人GHD	16.2 (8.7, 24.1)	NA
性腺機能低下症（原発性）	13.0 (9.9, 16.1)	NA
性腺機能低下症（中枢性）	6.8	NA
中枢性思春期早発症	6.2	NA
中枢性副腎機能低下症	8.7	NA

甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘍

全追跡期間を通じ、X線治療群では5/9例(56%)に原発性甲状腺機能低下症を認め、治療終了後年数は4.5年(1.6～8.1年)であった。また、1/9例(11%)に中枢性甲状腺機能低下症を認め、治療終了後年数は4.7年であった。原発性甲状腺機能低下症は全例が潜在性甲状腺機能低下症に分類され、TSHとFT4のみで診断され、レボチロキシンナトリウムの補充療法が開始された。一方、陽子線治療群では甲状腺機能低下症の発症は認めなかった。(図4、表4)

TRH負荷試験はX線治療群で4/9例、陽子線治療群で4/5例で実施しており、治療終了後年数4.6年(2.0～5.3年)で実施された。X線治療群の1例では、治療終了後2.5年時点で実施したTRH負荷試験では低反応および遷延反応を認めなかったが、治療終了後7.6年でTSH、FT4の値から潜在性甲状腺機能低下症の診断となり、レボチロキシンナトリウムの補充療法が開始された。TRH負荷試験実施時点で甲状腺機能正常と診断された7例(X線治療群3/9例、陽子線治療群4/5例)では、TSH低反応およびTSH遷延反応は認めなかった。一方、中枢性甲状腺機能低下症と診断されたX線治療群の1/9例では、TSH遷延反応を認めた(図5)。

さらに、甲状腺実質への線量効果を検討するため、X線治療群の患者6および陽子線治療群の患者11について、甲状腺レベルのCSI線量分布図を作成した(図6)。X線治療を受けた患者6は、CSI処方線量は36.0 Gy/20分割であり、線量分布図から甲状腺は1分割あたり約1.26 Gyに曝露されていた。甲状腺への推定総線量は約25.2 Gy、処方線量の約70%に相当した。一方、陽子線治療を受けた患者11では、甲状腺への曝露線量は最小限で、1分割あたりの最大線量は0.65 Gy[RBE]、平均線量は0.05 Gy[RBE]であった。

甲状腺腫瘍はX線治療群2/9例(22%)に認めた(患者1、2)。患者1は1.4歳で髄芽腫と診断され、放射線治療終了後31年で実施した初回の甲状腺エコーで乳頭癌が疑われ、耳鼻咽喉科でフォロー中である。患者2は11.1歳で髄芽腫と診断され、放射線治療終了後17年で実施した初回の甲状腺エコーで乳頭癌が疑われ、耳鼻咽喉科で甲状腺切除術を受けた。病理組織診断でも乳頭癌の診断であった。

抗サイログロブリン抗体および抗TPO抗体は、X線治療群7/9例、陽子線治療群2/5例で検査をしていた。抗サイログロブリン抗体はX線治療群の6/9例で陰性、甲状腺機能正常かつ乳頭癌の診断となった患者2のみ陽性であり、抗TPO抗体は7/9例で陰性であった。陽子線治療群では抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体いずれも2/5例で陰性であった。

TRH負荷試験結果

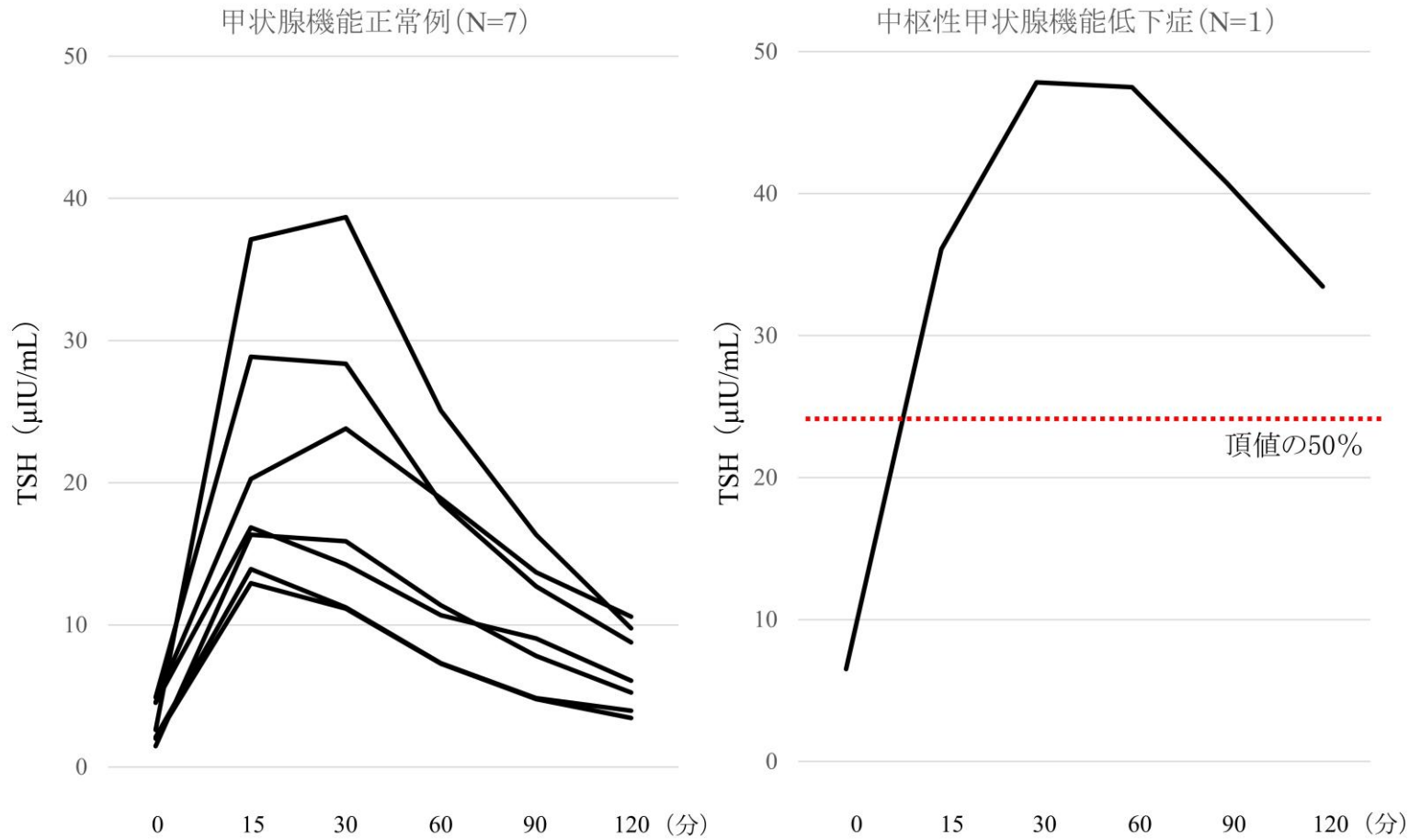
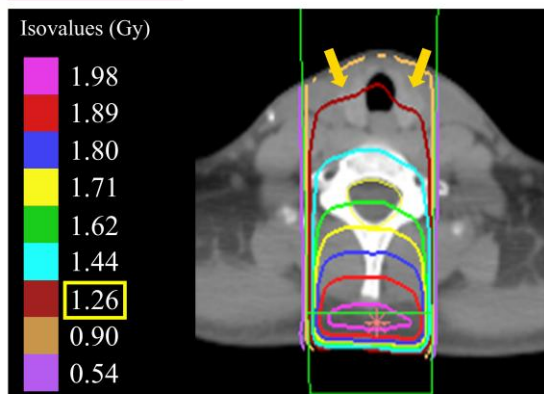


図 5 TRH 負荷試験結果

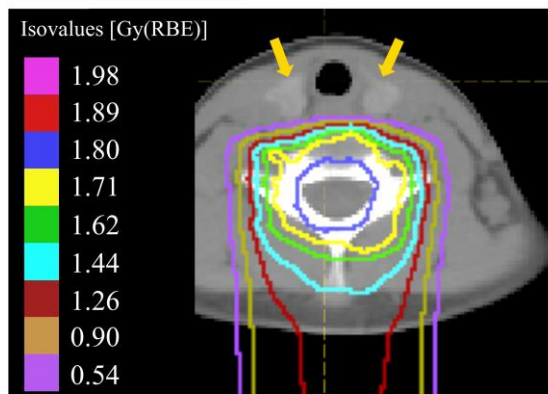
甲状腺機能正常例 (N=7) では TSH 頂値はいずれも 10μIU/mL 以上で低反応は認めず、120 分値は頂値の 50%未満まで低下している。一方、中枢性甲状腺機能低下症 (N=1) では TSH 頂値 47.8 μIU/mL と低反応は認めないが、120 分値 33.5 μIU/mL と頂値の 50%以上で遷延反応を認める。

X線(患者 6)



1.26 Gy/fr (約70%)

陽子線(患者 11)



最大 0.65 Gy[RBE]/fr
平均 0.05 Gy[RBE]/fr

図 6 甲状腺レベルの CSI 線量分布図と推定甲状腺被ばく線量

黄色矢印は両側の甲状腺の場所を示している。

X 線による CSI では甲状腺に推定 1.26 Gy/fr の線量が照射されており、処方線量の約 70%にあたる。一方、陽子線による CSI では、最大 0.65 Gy[RBE]、平均 0.05 Gy[RBE]と甲状腺への照射線量は抑えられている。

GHD、GH 治療効果、第 2～4 腰椎骨密度 Z-score

全追跡期間における小児 GHD の頻度は、X 線治療群 5/9 例 (56%)、陽子線治療群 3/5 例 (60%) であった。小児 GHD 診断までの期間は、X 線治療群 4.6 年 (2.5～6.0 年)、陽子線治療群 3.9 年 (2.4～4.4 年) であった (表 4)。小児 GHD 診断の主たる契機は成長率低下と IGF-1 低値であり、診断時年齢は、X 線治療群で 8.7 歳 (4.0～15.2 歳)、陽子線治療群で 12.0 歳 (9.4～12.6 歳) であった。

髄芽腫診断時から GHD 診断時までの成長率 SDS は X 線治療群で -4.52 SD (-4.63～-2.60 SD)、陽子線治療群で -5.02 SD (-6.55～-4.16 SD) であった。小児 GHD と診断した全患者で、GH 治療開始後 1 年間の成長率 SDS は改善し、X 線治療群で 5.10 SD (0.98～7.27 SD)、改善幅 9.66 SD (4.91～11.79 SD)、陽子線治療群で 3.01 SD (1.76～6.73 SD)、改善幅 8.31 SD (7.17～11.75 SD) であった (図 7)。

GHD 診断時の IGF-1 SDS は X 線治療群で -1.16 SD (-4.97～-0.78 SD)、陽子線治療群で -2.79 SD (-4.33～-2.67 SD) であった。GH 治療開始後 1 年時点での IGF-1 SDS も全患者で上昇し、X 線治療群で 1.56 SD (-0.85～1.92 SD)、陽子線治療群で -0.19 SD (-1.16～1.38 SD) であった (図 8)。

また、身長 SDS 変化は X 線治療群において、髄芽腫診断時 -0.53 SD (-1.59～1.13 SD)、小児 GHD 診断時 -3.21 SD (-4.02～-2.76 SD)、GH 治療後 1 年時 -2.71 SD (-3.36～-1.87)、改善幅 0.62 SD (0.48～0.96 SD) であった。陽子線治療群においては、髄芽腫の診断時 -1.37 SD (-1.37～1.50 SD)、GH 治療開始時 -3.02 SD (-3.76～-1.57 SD)、GH 治療後 1 年時 -3.19 SD (-3.75～-1.39)、改善幅 0.01 SD (-0.17～0.18 SD) であった。 (図 9)

DXA 法による第 2～4 腰椎骨密度 Z-score は X 線治療群 9/9 例、陽子線治療群 5/5 例で得られた。X 線治療群の 1 例は原発性性腺機能低下症に対して治療開始後であったため除外した。Z-score と検査実施時期は、X 線治療群で、-2.1 (-0.2～-3.1)、放射線治療終了後 12.7 年 (5.7～20.2 年)、陽子線治療群で -3.5 (-6.7～-2.8)、放射線治療終了後 5.3 年 (4.4～7.0 年) であった。

重症成人 GHD の頻度については、X 線治療群で 3/9 例 (33%)、診断までの期間は 16.2 年 (8.7～24.1 年) であった。

GH 治療を行った全例で髄芽腫の再発は認めなかった。

GH治療開始後の成長率変化

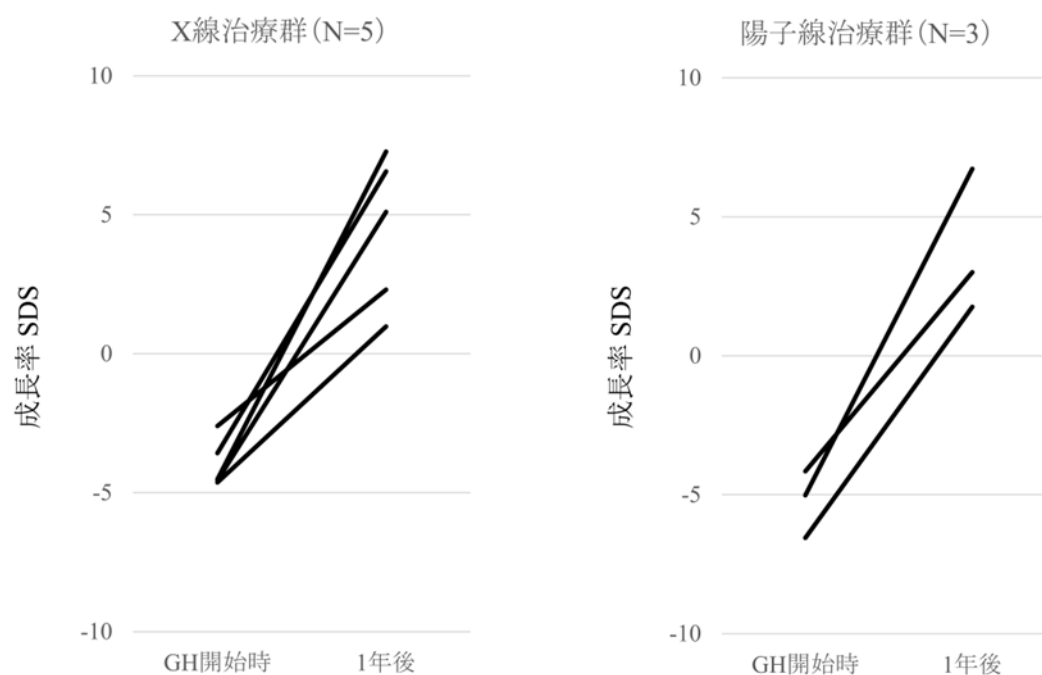


図 7 GH 治療開始後の成長率 SDS 変化

小児 GHD の診断で GH 治療を行った X 線治療群 5 例(左)、陽子線治療群 3 例(右)の成長率 SDS 変化を示す。横軸は GH 治療開始時から 1 年後までの期間を、縦軸は成長率 SDS を示す。

GH治療開始後のIGF-1 SDS変化

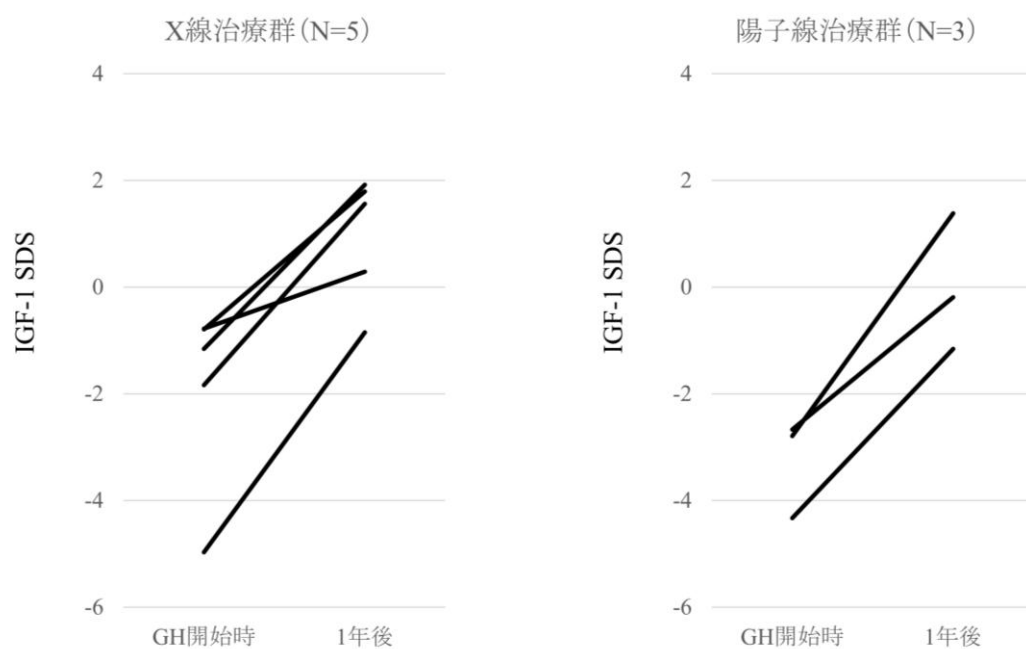


図 8 GH 治療開始後の IGF-1 SDS 変化

小児 GHD の診断で GH 治療を行った X 線治療群 5 例(左)、陽子線治療群 3 例(右)の IGF-1 SDS 変化を示す。横軸は GH 治療開始時から 1 年後までの期間を、縦軸は IGF-1 SDS を示す。

GH治療開始後の身長SDS変化

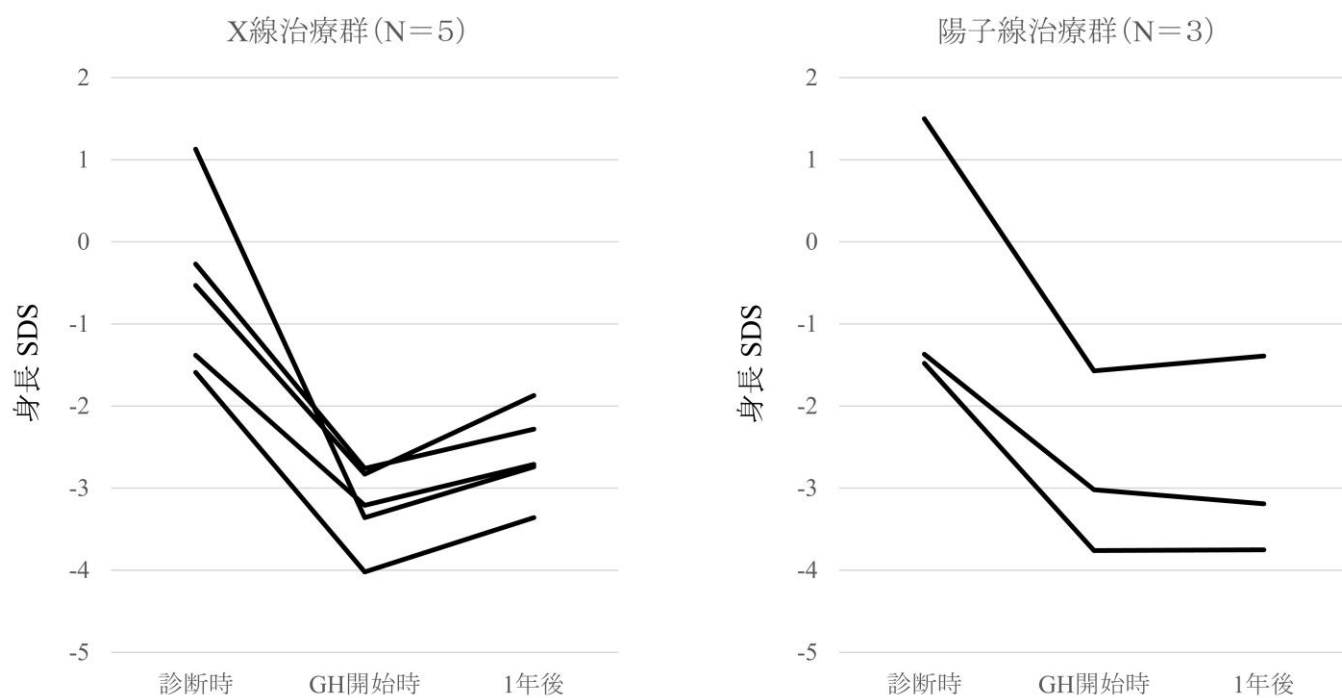


図9 髄芽腫診断から GH 治療開始後 1 年後までの身長 SDS 変化

小児 GHD の診断で GH 治療を行った X 線治療群 5 例(左)、陽子線治療群 3 例(右)の身長 SDS 変化を示す。横軸は髄芽腫診断時から GH 治療開始 1 年後までの期間を、縦軸は身長 SDS を示す。

性腺機能低下症、中枢性思春期早発症

全追跡期間を通じ、原発性性腺機能低下症は X 線治療群で 2/9 例 (22%)、中枢性性腺機能低下症を 1/9 例 (11%) に認め、いずれも女性であった。陽子線治療群では性腺機能低下症を認めなかった。X 線治療群の患者 3 は続発性無月経、患者 5 は乳房発育遅延を契機に性腺機能低下症が疑われ、LH および FSH 高値、エストラジオール低値を示し、原発性性腺機能低下症と診断された。両者とも大量化学療法と造血幹細胞移植を施行しており、患者 5 では CED が高値であった (表 2)。X 線治療群の患者 8 は 12 歳以降の乳房発育遅延と、LH および FSH 低値、エストラジオール低値を示し、LHRH 負荷試験において LH、FSH の遷延反応を認めたことから、中枢性性腺機能低下症と診断され治療介入を行った。

X 線治療群の患者 9 は 9 歳時に精巣容積増大、恥毛発生、LH、FSH 上昇を認め、中枢性思春期早発症と診断し治療介入を行った。X 線治療群および陽子線治療群の 13 歳以上の男性では、精巣容積はいずれの群でも 10 mL 以上であったが、造精能の評価は行っていない。

中枢性副腎機能低下症

X 線治療群の患者 8 は、放射線治療終了後 8.7 年で中枢性副腎機能低下症と診断され、ヒドロコルチゾン補充を開始した。本患者は、自覚症状は認めなかったが、早朝コルチゾール低値、CRH 負荷試験および GHRP-2 負荷試験でのコルチゾール低反応、ACTH 過剰反応かつ遷延反応を認め、視床下部性副腎機能低下症と考えられた。

考察

治療終了後 5 年時点での内分泌障害の頻度

本研究では、日本人小児髄芽腫患者における放射線治療後 5 年時点での原発性(潜在性)甲状腺機能低下症の発症率が、X 線治療群で 33%、陽子線治療群で 0%であることを示した。一方で、小児 GHD は X 線治療群で 44%、陽子線治療群で 60%と両群で高率に発症した。これらの所見は、X 線治療群では原発性甲状腺機能低下症の発症が多い一方、GHD の発症率に関しては X 線、陽子線のモダリティ間で有意差がないとする海外からの報告 (Aldrich et al, 2021; Bielamowicz et al, 2018; Eaton et al, 2016) と、整合性があることを示唆する。

原発性甲状腺機能低下症

原発性甲状腺機能低下症は CSI 実施後早期にみられる内分泌障害であり、既報では放射線治療後約 3.8 年で発症することが知られている (Jin et al, 2018)。本研究では両群における追跡期間において、X 線治療群にのみ原発性(潜在性)甲状腺機能低下症を認めた。甲状腺に対する 10~20 Gy 以上の放射線照射は原発性甲状腺機能低下症のリスク因子であるが (Inskip et al, 2018)、陽子線による CSI では甲状腺の被ばく線量が低減されるため、原発性甲状腺機能低下症の発症を抑制できた可能性がある (Lee et al, 2005)。全追跡期間で潜在性甲状腺機能低下症を発症した X 線治療群の 5 例については、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体ともに陰性であり、自己免疫性慢性甲状腺炎を合併している可能性は低いと推察された。また、CSI を受けた症例では頭蓋内照射による TSH 分泌低下と甲状腺照射による TSH 上昇により、甲状腺機能正常、原発性および中枢性甲状腺機能低下症の鑑別が困難となる可能性がある。本研究では TSH、FT4 に加え TRH 負荷試験の結果を評価に用い、甲状腺機能正常例において TSH の低反応や遷延反応を認めなかったことから、甲状腺機能正常例の診断がより正確となった。一方、TSH の上昇から潜在性甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンナトリウムの補充療法が開始された X 線治療群の 5 例では、いずれも治療開始前に TRH 負荷試験を実施していなかった。甲状腺レベルの CSI 線量分布図と推定甲状腺被ばく線量の検討(図 6)から、X 線治療群における甲状腺の被ばく線量が処方線量(23.4~36.0 Gy)の約 70%にあたり、潜在性甲状腺機能低下症の診断に矛盾はないと考えられた。一方、中枢性甲状腺機能低下症においても軽度の TSH 上昇を伴う場合があり、これらの 5 例では潜在性甲状腺機能低下症と中枢性甲状腺機能低下症の厳密な鑑別は困難であり、本研究の限界と考える。

小児 GHD、GH 治療効果、骨密度

視床下部・下垂体系への 10~20 Gy 以上の放射線照射は、GHD の発症リスクとなることが知られている (Merchant et al, 2011; Sklar et al, 2018)。本研究では両群の CSI 線量が 23.4~36.0 Gy と閾値を超えていたことから、いずれの群でも GHD 発症リスクが高い状態であったと推察された。陽子線治療であっても GHD の発症率低減は困難であり、照射線量や照射範囲について更なる治療の最適化が必要と考える。小児 GHD に対して GH 治療を行った患者 (X 線治療群 5/9 例、陽子線治療群 3/5 例) においては、全例で成長率および IGF-1 SDS の改善を認めた。しかし、GH 治療開始後 1 年時点での身長 SDS 改善幅は、X 線治療群において 0.62 SD、陽子線治療群においては 0.01 SD であり、陽子線治療群で小さい傾向を認めた。小児 GHD に対する GH 治療開始時の年齢と身長 SDS が低いほど、身長 SDS の改善幅が大きいことはすでに知られている (Isojima et al, 2017)。今回の対象患者では陽子線治療群において小児 GHD 診断年齢が高い傾向 (X 線治療群 8.7 歳 vs 陽子線治療群 12.0 歳) があり、このことが GH 治療効果に影響した可能性がある。さらに別の要因として、両群において観察された骨密度の差が関連している可能性がある。CSI 後の骨密度低下についてはこれまでも報告されており (Krishnamoorthy et al, 2004; Mithal et al, 1998)、本研究では X 線治療群よりも陽子線治療群で第 2~4 腰椎骨密度 Z-score が低値を示す傾向 (X 線治療群 -2.1 vs 陽子線治療群 -3.5) が示された。X 線 CSI と陽子線 CSI による骨密度への影響を直接比較した報告は乏しいが、脊髄から椎体にかけての線量分布や減衰の仕方が異なり、椎体の骨代謝に影響を与え、GH 治療後の身長 SDS 変化、骨密度に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

X 線治療群全追跡期間における内分泌障害

本研究では、X 線治療群の全追跡期間で、甲状腺腫瘍、原発性および中枢性性腺機能低下症、中枢性思春期早発症、中枢性副腎機能低下症といった内分泌障害が観察された。

X 線による CSI を受けた患者 1 では甲状腺乳頭癌、患者 2 では甲状腺乳頭癌と診断した。放射線被ばくによる甲状腺腫瘍のリスクには、20 Gy 未満の甲状腺への放射線照射、5 歳未満での甲状腺への放射線照射、アルキル化剤の併用、遺伝性素因等が含まれる (Bhatti et al, 2010; Lubin et al, 2017; Rutter et al, 2016; Veiga et al, 2012)。患者 1 については 1.4 歳という低年齢での甲状腺被ばく、患者 2 では甲状腺被ばくとアルキル化剤の併用が既報におけるリスクと合致した。今回の 2 例では初回の甲状腺エコー実施時に腫瘍が指摘されたため、実際に発生した時期はさらに早い可能性がある。CSI を受けた患者では、甲状腺エコーによる定期フ

フォローを実施すべきである。

中枢性性腺機能低下症を発症した X 線治療群の患者 8 は 6.3 歳で髄芽腫と診断され、36.0 Gy という高線量の CSI を受けた。30～40 Gy 以上の頭蓋内照射は LH、FSH 分泌低下のリスクを高めることが知られており、本患者の経過と合致する (Vatner et al, 2018)。また、原発性性腺機能低下症は X 線治療群における女性 (患者 3、患者 5) で観察された。患者 3 (CED 不明) と患者 5 はいずれも造血幹細胞移植と大量化学療法を受けており、高用量のアルキル化剤による性腺毒性の影響が大きいと考えられた (Chemaitilly et al, 2006)。卵巣濾胞は放射線感受性が高いため、5～10 Gy の低線量でも卵巣機能不全を発症することが知られ、アルキル化剤の併用でそのリスクはさらに増加する (Chemaitilly et al, 2017; Gao et al, 2015)。一方で精巣は CSI 照射野外に位置するため、卵巣に比べ放射線障害を受けにくい。また、テストステロン産生を担うライディッヒ細胞の障害は 12 Gy 以上の放射性照射で生じることが知られ、卵巣濾胞と比較すると放射線に対する抵抗性が高い (Sklar et al, 1990)。こうした性腺の放射線感受性と解剖学的位置の違いが、原発性性腺機能低下症の性差の原因となる可能性がある。今後は化学療法の内容や診断年齢などの条件を統一したうえで、X 線治療群と陽子線治療群における性腺機能障害の発症率の違いや性差について、検証する必要がある。

中枢性思春期早発症は、X 線治療群の女性患者 1 名で認められた (患者 9)。この患者は 3 歳で髄芽腫の診断となり 36.0 Gy の高線量 CSI を受け、7.8 歳時に小児 GHD の診断、9.4 歳時に中枢性思春期早発症の診断となった。18 Gy 以上の頭蓋内照射は中枢性思春期早発症のリスク因子とされており (Chow et al, 2008)、本患者の経過と一致する。将来的には中枢性性腺機能低下症を併発する可能性があり、注意が必要である。

中枢性副腎機能低下症は X 線治療群の患者 8 で放射線治療終了後 8.7 年に発症した。CRH および GHRP-2 負荷試験でコルチゾールが低反応で、ACTH が過大遷延反応であったことから、視床下部性副腎機能低下が示唆された。副腎機能低下症の症状は非特異的である一方、QOL や生命予後に直結するため、高線量の頭蓋内照射を行った症例では慎重なモニタリングが必要である (Aldrich et al, 2021; Vatner et al, 2018)。

本研究の Limitation

本研究には複数の限界がある。一つ目は、単施設後ろ向き研究であり、患者背景が多様であることである。具体的には、対象期間中に髄芽腫に対する放射線化学療法の変遷があること、大量化学療法を実施した症例を含んでおり、放射線照射による性腺機能低下症への影響を評価することが困難であること、両群間で髄

芽腫の診断時年齢に差があり、内分泌障害の発症率に影響を及ぼしている可能性が否定できないことが挙げられる。二つ目は、当院における CCS 内分泌フォローアップ体制が確立した時期の影響により、X 線治療群に比して、陽子線治療群の方がより頻回に内分泌学的評価や負荷試験、画像検査を実施しているという情報バイアス、1990 年 4 月から 2004 年 3 月の期間で髄芽腫に対する治療を受け、本研究の対象となった X 線治療群の 3 例は、内分泌障害が存在するために現在までフォローが継続され、診療録が残っている可能性があるという選択バイアスの存在である。三つ目は、小児髄芽腫という稀少疾患を対象としたことから、サンプルサイズが 14 例と少なく、探索的研究として内分泌障害の発症頻度や発症時期、経過を記述するにとどめたため、結果の解釈には慎重を要する点である。四つ目は、陽子線治療群の追跡期間が短く、長期的な内分泌障害のリスク評価が実施できていないことである。特に、中枢性甲状腺機能低下症、中枢性思春期早発症、中枢性性腺機能低下症、中枢性副腎機能低下症といった内分泌障害は、今後陽子線治療群でも発症する可能性があり、注意深く観察する必要がある。

しかしながら本研究は、陽子線治療が実施可能かつ、小児がん拠点病院である当院において、小児血液腫瘍科医と小児内分泌科医が密に連携して確立された CCS 内分泌フォローアップ体制の中で、日本人小児髄芽腫患者における X 線治療および陽子線治療後の内分泌障害を詳細に評価した初の報告であり、厳密な診断基準の適用により内分泌障害の診断精度と結果の信頼性を担保することができた重要な報告であると考ええる。

結論

1. 新たな知見

- 日本人小児髄芽腫患者 14 例における放射線治療終了後 5 年時点での原発性甲状腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症は X 線治療群で 33%、11%に認めた一方、陽子線治療群では両者とも 0%であった。小児 GHD は X 線治療群で 44%、陽子線治療群で 60%に認めた。
- 第 2～4 腰椎骨密度 Z-score(中央値)は X 線治療群(8/9 例)で-2.1、陽子線治療群(5/5 例)で-3.5 であった。

2. 本知見の意義

- 陽子線治療の優位性: 甲状腺に対する被ばくの低減により、日本人小児髄芽腫患者においても、原発性甲状腺機能低下症の発症リスクを軽減できる可能性を示唆した。
- 陽子線治療の限界: CSI の総線量が 10～20 Gy を上回る限り、視床下部・下垂体系への影響は避けられず、GHD は依然として高頻度に生じる可能性を示唆した。
- 陽子線治療の腰椎骨密度への影響: 陽子線 CSI による第 2～4 腰椎への線量効果が X 線 CSI に比して高い可能性を示唆した。

3. 今後展開が期待される研究

- 大規模前向き観察研究:
本研究は単施設後ろ向き研究でありサンプルサイズが少数であったため、今後多施設共同研究により X 線治療、陽子線治療後の内分泌学的予後を検証する必要がある。具体的には、X 線治療施設、陽子線治療施設の両者を参加施設とし、放射線治療開始前に全例で内分泌学的評価(血液検査や二次性徴の確認、骨密度検査など)を行い、治療終了後に小児内分泌科医による 3～6 ヶ月ごとの身体診察や血液検査による評価、1～2 年ごとの内分泌負荷試験、甲状腺エコーや骨密度検査を行い、内分泌障害の有病率や発症時期を検討するような前向き観察研究を想定している。
- 実測線量の解析:
視床下部・下垂体・甲状腺・性腺・副腎といった各内分泌臓器や椎体に対する実測被曝線量を算出し、線量と内分泌障害、成長障害発生率の相関を明らかにする研究が求められる。
- 放射線治療が骨密度に与える影響の検証:
腰椎骨密度検査と骨代謝マーカー検査を放射線治療開始前後で実施し、

X 線または陽子線 CSI の脊椎に対する線量効果、成長率の変化、GH 治療効果への影響について検討する。

- 放射線治療の最適化:
卵巣や視床下部・下垂体機能の温存を考慮した照射野の工夫や低線量プロトコールの開発により、女性における原発性性腺機能低下症や視床下部・下垂体機能低下症のリスクを低減する治療戦略の開発が期待される。

4. 今後の課題

- 追跡期間の延長:陽子線治療群の追跡期間が短いため、内分泌障害について今後も長期的評価が必要である。
- 症例数の不足:症例数が限られており、得られた結果について統計学的な有意差を示すため、研究規模の拡大が不可欠である。
- 診断時年齢の差:X 線治療群と陽子線治療群で診断時年齢が異なるため、内分泌障害の発生頻度に影響している可能性を排除できず、症例数を増やしつつ、患者背景を揃える必要がある。
- 包括的な管理体制:内分泌学的機能を横断的に評価できるフォローアップ体制の更なる発展が求められる。

謝辞

本研究に御協力いただいた全ての患者様、ならびにその御家族に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、多くの御指導・御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 生殖発達医学分野 小児科学教室 真部 淳教授に深く感謝申し上げます。

さらに、臨床的に意義深い研究テーマを与えていただき、計画から研究方法、論文作成まで、多方面にわたり御指導・御助言を賜りました森川 俊太郎先生(北海道大学病院 小児科 助教)、山口 健史先生(北海道大学環境健康科学 研究教育センター 特任准教授)、中村 明枝先生(国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室 室長)、山口 秀先生(北海道大学大学院医学研究院 脳神経外科 講師)、橋本 孝之先生(北海道大学大学院医学研究院 医理工学グローバルセンター 教授)に心より感謝致します。

利益相反

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。

引用文献

Aldrich KD, Horne VE, Bielałowicz K, Sonabend RY, Scheurer ME, Paulino AC, Mahajan A, Chintagumpala M, Okcu MF and Brown AL (2021) Comparison of hypothyroidism, growth hormone deficiency, and adrenal insufficiency following proton and photon radiotherapy in children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 155, 93-100.

Bernier V and Klein O (2021) Late effects of craniospinal irradiation for medulloblastomas in paediatric patients. *Neurochirurgie* 67, 83–86.

Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC and Hammond S, et al (2010) Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 174, 741-752.

Bielałowicz K, Okcu MF, Sonabend R, Paulino AC, Hilsenbeck SG, Dreyer Z, Suzawa H, Bryant R, Adesina A and Dauser R, et al (2018) Hypothyroidism after craniospinal irradiation with proton or photon therapy in patients with medulloblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 35, 257-267.

Bloom HJ (1982) Medulloblastoma in children: increasing survival rates and further prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8, 2023-2027.

Brain Tumor Registry of Japan (2017) Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57, 9-102.

Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, Lannering B and Björk-Eriksson T (2011) Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 50, 806-816.

Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, Robison LL and Sklar CA (2006) Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 1723-1728.

Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, Klosky JL, Barnes N, Clark KL and Farr JB, et al (2017) Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 102, 2242-2250.

Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, Ness KK, Li Z, Wilson CL, Brinkman TM, Klosky JL, Barnes N and Clark KL, et al (2019) Leydig cell function in male survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 37, 3018-3031.

Chemaitilly W, Li Z, Brinkman TM, Ness KK, Wilson CL, Armstrong GT, Green DM, Srivastava DK, Hudson MM and Sklar CA, et al (2022) Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors: prevalence, risk factors, and long-term consequences. *Cancer* 128, 606-614.

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL and Sklar CA (2008) Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 50, 854-858.

Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, MacDonald TJ, Ebb D and MacDonald SM, et al (2016) Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 18, 881-887.

Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V and Krasin MJ, et al (2006) Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7, 813-820.

Gao W, Liang JX and Yan Q (2015) Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet* 32, 1179-1186.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J and Robison LL (2009) Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27, 2677-2685.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J and Robison LL (2010) Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 28, 332-339.

Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava DK, Leisenring WM, Neglia JP, Mertens AC, Sklar CA and Kaste SC, et al (2014) The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 61, 53-67.

Harden SV, Twyman N, Lomas DJ, Williams D, Burnet NG and Williams MV (2003) A method for reducing ovarian doses in whole neuro-axis irradiation for medulloblastoma. *Radiother Oncol* 69, 183-188.

Hayakawa T, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Hayashi R, Takahara M, Otsuki M and Shimomura I (2018) Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by the GHRP-2 test: comparison with the insulin tolerance test. *J Endocr Soc* 2, 860-869.

Howell RM, Giebeler A, Koontz-Raisig W, Mahajan A, Etzel CJ, D'Amelio AM Jr, Homann KL and Newhauser WD (2012) Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol* 7, 116.

Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, Stovall M, Smith SA, Weathers RE and Leisenring W, et al (2018) Hypothyroidism after radiation therapy for childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 190, 117-132.

Ishida Y, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Sakamoto N, Kakee N and Horibe K (2011) Medical visits of childhood cancer survivors in

Japan: a cross-sectional survey. *Pediatr Int* 53, 291-299.

Isojima T, Hasegawa T, Yokoya S and Tanaka T (2017) The response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency in Japan: comparing three consecutive years of treatment data of The Foundation for Growth Science in Japan between the 1990s and 2000s. *Endocr J* 64, 851–858.

Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, Goldwein J, Mehta M, Packer RJ and Tarbell N, et al (2012) Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 30, 2648-2653.

Jin SY, Choi JY, Park KD, Kang HJ, Shin HY, Phi JH, Kim S-K, Wang K-C, Kim IH and Lee YA, et al (2018) Thyroid dysfunction in patients with childhood-onset medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 23, 88-93.

Kato N, Takimoto H, and Sudo N (2011) The Cubic Functions for Spline Smoothed L, S and M Values for BMI Reference Data of Japanese Children. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 20, 47-49.

Katsumata N, Shimatsu A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, Yokoya S, Tatsumi K, Mochizuki T, Anzo M and Tanaka T (2016) Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan. *Endocr J* 63, 933-936.

Krishnamoorthy P, Freeman C, Bernstein ML, Lawrence S and Rodd C (2004) Osteopenia in children who have undergone posterior fossa or craniospinal irradiation for brain tumors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158, 491-496.

Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, Maor MH, Woo SY, Cox JD and Smith AR (2005) Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 362-372.

Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, Robison

LL, Inskip PD, Lundell M and Johansson R, et al (2017) Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 102, 2575-2583.

Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X and Lustig RH (2011) Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *J Clin Oncol* 29, 4776-4780.

Mithal NP, Almond MK, Evans K and Hoskin PJ (1993) Reduced bone mineral density in long-term survivors of medulloblastoma. *Br J Radiol* 66, 814-816.

Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Saitoh J, Shioyama Y, Fuji H, Nakagawa K and Koyama S (2017) Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci* 108, 444-447.

Mizumoto M, Fuji H, Miyachi M, Soejima T, Yamamoto T, Aibe N, Demizu Y, Iwata H, Hashimoto T and Motegi A, et al (2021) Proton beam therapy for children and adolescents and young adults (AYAs): JASTRO and JSPHO Guidelines. *Cancer Treat Rev* 98, 102209.

Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, Meacham LR, Green DM, Weathers R and Ginsberg JP, et al (2016) Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 34, 3240-3247.

Nakata K, Matsuda T, Hori M, Sugiyama H, Tabuchi K, Miyashiro I, Matsumoto K, Yoneda A, Takita J and Shimizu C, et al (2023) Cancer incidence and type of treatment hospital among children, adolescents, and young adults in Japan, 2016-2018. *Cancer Sci* 114, 3770-3782.

Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BL and Marymont MH, et al (2006) Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24, 4202-4208.

Pradhan KR, Chen Y, Moustoufi-Moab S, Krull K, Oeffinger KC, Sklar C, Armstrong GT, Ness KK, Robison L and Yasui Y, et al (2019) Endocrine and metabolic disorders in survivors of childhood cancers and health-related quality of life and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 5183-5194.

Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, Bartels U, Tabori U, Wang X, Huang A, Hawkins C, Mabbott D and Laperriere N, et al (2016) Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? *Neuro Oncol* 18, 291-297.

Rutter MM, Jha P, Schultz KA, Sheil A, Harris AK, Bauer AJ, Field AL and Hill DA (2016) DICER1 mutations and differentiated thyroid carcinoma: evidence of a direct association. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 1-5.

Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Kim TH and Hammond GD (1990) Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 8, 1981-1987.

Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR and Murad MH (2018) Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 2761-2784.

Uemura S, Demizu Y, Hasegawa D, Fujikawa T, Inoue S, Ikawa H, Shibui S, Hironaka S, Okada T and Matsushita H (2022) The comparison of acute toxicities associated with craniospinal irradiation between photon beam therapy and proton beam therapy in children with brain tumors. *Cancer Med* 11, 1502-1510.

Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, Jones RM, Huang MS, Mahajan A and Grosshans DR, et al (2018) Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 36, 2854-2862.

Veiga LHS, Bhatti P, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC and Hammond S, et al (2012) Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, 92-101.

Yu JI, Lim DH, Jung SH, Sung KW, Yoo SY and Nam H (2015) The effects of radiation therapy on height and spine MRI characteristics in children with neuroblastoma. *Radiother Oncol* 114, 384-388.

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (2014) 平成 25 年度 総括・分担研究報告書. 39-48.

日本小児内分泌学会, 体格指数計算ファイル ver3.3, 成長評価用チャート・体格指数計算ファイルダウンロードサイト.

http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html

最終アクセス 2025 年 11 月 7 日