

VI. 研究成果の概要

対象疾患の新しい診断や治療に結びつく病態の解明、臨床調査研究を実施した。得られた新しい研究成果を基に最新の診断と治療の手引き(2001)を作成した。

1. 抗利尿ホルモン (ADH)分泌異常症

- 1) 高張食塩水負荷に伴う血漿バゾプレシン(AVP)濃度の変化と血清ナトリウム濃度や血漿浸透圧(Posm)の相対的な関係はADH分泌機能を反映することを明らかにした。
- 2) 腎尿細管細胞に存在するAQP-2はADH依存性の水チャネルであり、ADHの作用と密接に関与して尿中に排泄されることを明らかにした。
- 3) 尿中AQP-2排泄量や負荷試験に対する尿中AQP-2の反応は、尿崩症やSIADHなどの水代謝異常症の新しいかつ鋭敏な診断法として臨床利用が可能なことを明らかにした。
- 4) ADH産生に及ぼす脳内副腎皮質ホルモン分泌低下の影響やADH分泌過剰を伴う慢性低Na血症の病態と治療について動物モデルを用いて解明した。
- 5) 中枢性尿崩症の治療に従来用いられている点鼻薬に代わり、国際的に用いられている経口投与用のバゾプレシン錠剤の有用性を明らかにした。
- 6) 家族制中枢性尿崩症家系に遺伝子異常を認め、ADH前駆体蛋白の貯留による細胞死の機序を解明した。

2. ゴナドトロピン分泌異常症

- 1) ゴナドトロピン分泌低下症(女性)の治療法として、FSHとGnRHの併用療法の有用性を明らかにした。
- 2) 成人発症の特発性ゴナドトロピン分泌低下症(男性)においてGnRH治療が奏功することを明らかにした。
- 3) 正常女兒の性発育の調査成績に基づいて思春期早発症の診断の手引きを修正した。
- 4) Kallmann 症候群において本邦のKAL遺伝子変異の頻度を解明した。
- 5) 非機能性下垂体腫瘍に存在する転写因子(Ptx1やNeuroD1)がゴナドトロピン産生機能発現や機能分化に関与することを見い出した。
- 6) 偶発的に見い出される下垂体腺腫の多くは潜在的にゴナドトロピン分泌能を有することを明らかにした。

3. プロラクチン(PRL)分泌異常症

- 1) ヒト下垂体腺腫にPRL遺伝子発現を活性化する特異的転写因子 Pit1 DNAに結合するPOU蛋白が存在することを見い出した。
- 2) ヒト下垂体腺腫に一酸化窒素(NO)が存在することを見い出した。NOはホルモン分泌に抑制的な作用を有することをモデル動物細胞において明らかにした。
- 3) MAPキナーゼはPRL産生細胞においてPRLプロモーターに作用し転写活性を亢進させ

ホルモン合成を促進することをモデル動物細胞で示した。

- 4) PRL分泌過剰症の治療に**bromocriptine**より強力に作用時間が長い新しい薬物治療の必要性を示した。
4. 複合下垂体ホルモン分泌異常症
 - 1) 複合下垂体ホルモン分泌低下症において、下垂体に特異的な遺伝子の発現異常を明らかにした。
 - 2) ヒト抗下垂体抗体の測定意義を明らかにした。
 - 3) 成人下垂体機能低下症患者において、複合的下垂体ホルモン分泌低下はQOL低下を伴い複合的ホルモン補償の必要の事を明らかにした。
5. 疫学実態調査
 - 1) 下垂体化偶発腫の全国実態調査（1次、2次）を実施し解析した。
 - 2) 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査（1次、2次）を実施し、臨床像についても解析加えた。
6. 間脳下垂体疾患の診断と治療の手引き(2001)の作成
 - 1) バゾプレシン (ADH) 分泌異常症
 - 2) ゴナドトロピン分泌異常症
 - 3) プロラクチン分泌異常症
 - 4) 成長ホルモン分泌低下症
 - (1) 成長ホルモン分泌低下性低身長症
 - (2) 成人成長ホルモン分泌低下症
 - 5) 複合下垂体機能低下症
 - (1) 自己免疫性視床下部下垂体炎
 - (2) 遺伝子異常による下垂体機能低下症
 - 6) 偶発性下垂体腺腫

VII. 間脳下垂体機能異常症状の診断と治療の手引き (2001)

間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き (2001)

以下のガイドラインは、視床下部下垂体疾患の病態の解明、新しい診断や治療の確立を目的とした厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害に関する調査研究班（平成8年度から平成13年度）の研究成果に基づいて共同で作成した最新のものである。

下垂体機能障害は、視床下部または下垂体の病変によって生じ、臨床的には下垂体ホルモン分泌過剰症または分泌低下症として認められる。これらの疾患の病態の解明は、分子生物学の進歩に伴って著しく進展した。診断ならびに治療についても新しい展開がみられる。一方、わが国においては保険医療の制約から採用されていない医療が、既に先進国では普及している現実も明らかにされている。厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害に関する調査研究班では、平成8年から平成13年度の6年間に1) バゾプレシン(ADH)分泌異常症、2) ゴナドトロピン分泌異常症、3) プロラクチン(PRL)分泌異常症、ならびにこれらの複合的な異常症である4) 複合下垂体ホルモン分泌異常症について調査研究を実施した。

該当する以下の疾患のガイドラインを順に記載する。

1. バゾプレシン (ADH) 分泌異常症
2. ゴナドトロピン分泌異常症
3. プロラクチン分泌異常症
4. 成長ホルモン分泌低下症
 - 1) 成長ホルモン分泌低下性低身長症
 - 2) 成人成長ホルモン分泌低下症
5. 複合下垂体機能低下症
 - 1) 自己免疫性視床下部下垂体炎
 - 2) 遺伝子異常による下垂体機能低下症
6. 偶発性下垂体腺腫

なお、上記の各疾患についての最新の診断と治療のガイドラインを作成するにあたって、既に通常の保険診療に使用されているもののみでなく、治験段階であったり、あるいは国際的にみて近く医療の現場に採用される可能の高いものを参考として含めたことを付記しておきたい。一方、過去の本研究班において対象とされた成長ホルモン(GH)分泌過剰症、副腎皮質刺激ホルモン分泌異常症、甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌異常症などの重要な疾患の診療ガイドラインが含まれていない。これらについても最新の診断と治療のガイドラインの作成が急務であり、今後の新しい研究班において調査研究を継続することが不可欠である。

1. バゾプレシン (ADH) 分泌異常症

バゾプレシンの分泌異常を示す疾患には、バゾプレシンの分泌過剰症 (SIADH) とバゾプレシン分泌低下によって生じる中枢性尿崩症 (DI) とが含まれる。分泌過剰には絶対的なもののみでなく、相対的な分泌過剰が含まれる。

1-1. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

I. 主症候

1. 特異的ではないが、倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症症状がある。
2. 脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。
2. 血漿バゾプレシン値：血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 270mOsm/kg を下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は 300mOsm/kg を上回る。
5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20mEq/L 以上である。
6. 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2mg/dl 以下である。
7. 副腎皮質機能正常：血清コルチゾールは $6\mu\text{g/dl}$ 以上である。

III. 参考所見

1. 原疾患 (表1) の診断が確定していることが診断上の参考となる。
2. 血漿レニン活性は 5ng/ml/h 以下であることが多い。
3. 血清尿酸値は 5mg/dl 以下であることが多い。
4. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。
5. 尿中アクアポリン-2 排泄は 300fmol/mg クレアチニン以上であることが多い (基準値 $100\sim 200\text{fmol/mg}$ クレアチニン)。

[診断基準]

確実例 II で1~7の所見があり、かつ脱水の所見を認めないもの。

[鑑別診断] 低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐

表1. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原疾患

-
1. 中枢神経系疾患
 - 髄膜炎
 - 外傷
 - くも膜下出血
 - 脳腫瘍
 - Guillain-Barre 症候群
 - 脳炎
 2. 肺疾患
 - 肺炎
 - 肺癌 (ADH 異所性産生腫瘍を除く)
 - 肺結核
 - 肺アスペルギルス症
 - 肺膿瘍
 - 気管支喘息
 - 陽圧呼吸
 3. ADH 異所性産生腫瘍
 - 肺小細胞癌
 - 腺癌
 4. 薬剤
 - ビクリスチン
 - クロフィブレート
 - アミトリプチン
 - イミプラミン

1-2. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療の手引き

次のいずれか（組み合わせも含む）の治療法を選択する。

1. 原疾患の治療を行う。
2. 食塩を経口的または非経口的に1日200mEq以上投与する。
3. 1日の総水分摂取量を体重1Kg当たり15~20mlに制限する。
4. デメクロサイクリンを1日600~1,200mg経口投与する。
5. フロセミドを随時10~20mg静脈内に投与し、尿中ナトリウム排泄量に相当する25%食塩水を投与する。その際、橋中心髄鞘溶解を防止するために1日の血清ナトリウム濃度上昇は10mEq/L以下とする。
6. 特に高齢者で血清ナトリウム濃度が上昇しがたい症例ではフロリネフを1日0.1mg投与する。

2-1. バゾプレシン分泌低下症（尿崩症）の診断の手引き

I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見

1. 尿量は1日3,000ml以上。
2. 尿浸透圧は300mOsm/kg以下。
3. 水制限試験においても尿浸透圧は300mOsm/kgを越えない。
4. 血漿バゾプレシン濃度：血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。5%高張食塩水負荷（0.05ml/kg/minで120分間点滴投与）時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、① 144mEq/Lで15pg/ml以下、② 146mEq/Lで2.5pg/ml以下、③ 148mEq/Lで4pg/ml以下、④ 150mEq/L以上で6pg/ml以下である。
5. バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、尿浸透圧は300mOsm/kg以上に上昇する。

III. 参考所見①④

1. 原疾患（表2）の診断が確定していることが特に続発性尿崩症の診断上の参考となる。
2. 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
3. T1強調MRI画像における下垂体後葉輝度の低下。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。
4. 尿中アクアポリン-2排泄は40fmol/mgクレアチニン以下であることが多い（基準値100～200fmol/mgクレアチニン）。

[診断基準]

完全型中枢性尿崩症： I と II に合致するもの。

部分型中枢性尿崩症： I と II の1、2、5に合致し、II の4 ①～④の少なくとも1項目がこの条件を満たすもの。

[病型分類] 尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性尿崩症： I と II 以外には、画像上認められる器質的異常あるいは機能的異常を視床下部-下垂体系に認めないもの。
2. 続発性尿崩症： I と II に加えて、画像上認められる器質的異常あるいは機能的異常を視床下部-下垂体系に認めるもの。
3. 家族性尿崩症： 原則として常染色体優性遺伝形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

[鑑別診断] 多尿を来す尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

1. 高カルシウム血症：血清カルシウム濃度が11.0mg/dlを上回る。
2. 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇および血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。

3. 腎性尿崩症：バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。定常状態での血漿バゾプレシン濃度の基準値は1.0pg/ml以上となっている。

表2 バゾプレシン分泌低下症（尿崩症）の原疾患

特発性
家族性
続発性：視床下部一下垂体系の器質的障害
リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
胚芽腫
頭蓋内腫瘍
奇形腫
下垂体腺腫
転移性腫瘍
白血病
リンパ腫
その他の腫瘍
サルコイドーシス
ランゲルハンス細胞組織球症
結核
脳炎
脳出血
外傷・手術

2-2. バゾプレシン分泌低下症（尿崩症）の治療の手引き

1. デスマプレシンの点鼻：1回2.5～10 μ gを朝夕に点鼻する。治療導入後、数日間には体重または血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、水過剰の出現に注意する。
2. 続発性尿崩症では、原疾患の治療を進める。とくに下垂体前葉機能低下症を合併した症例では、多尿による脱水の出現に留意しつつ、予めハイドロコルチゾンの補充を行う。

(参考) バゾプレシンの経口投与：従来ペプチド構造を持つホルモン類は経口投与では分解され無効と考えられていたが、デスマプレシン点鼻量の10～20倍の経口投与を行うと点鼻と同等の抗利尿効果が発現することが明らかとなった。デスマプレシン錠剤の開発が行われ、海外では1980年代後半から認可が進み、現在約40カ国で一般的な治療薬として用いられている。わが国でも一部で試みられている。

2. ゴナドトロピン分泌異常症

ゴナドトロピン分泌異常症には、ゴナドトロピン分泌過剰症とゴナドトロピン分泌低下症が含まれる。診断に当たっては、年齢や性別の臨床症状とともに、少なくとも複数回の血中ゴナドトロピン値の測定あるいは各種の負荷試験を行って反応を評価し、総合的な判断を行う必要がある。

1-1. ゴナドトロピン分泌過剰症の診断の手引き

1. 中枢性思春期早発症の診断の手引き

I. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢等の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育がおこる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる。
- 3) 9歳未満で初経をみる。

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる(注1)。

- 1) 身長促進現象：身長が標準身長の2.0SD以上。または年間成長速度が2年以上にわたって標準値の1.5SD以上。
- 2) 骨成熟促進現象：骨年齢-暦年齢 \geq 2歳6ヶ月を満たす場合。または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6を満たす場合。
- 3) 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5を満たす場合。

III. 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる(注2)。

IV. 除外規定(注3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(先天性副腎皮質過形成(注4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright症候群、家族性男性思春期早発症(FMPP)、hCG産性腫瘍、性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH、hCG、hMGを含む)の長期投与中(注射、内服、外用(注5))、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中などの全てを否定する。

[診断基準]

確実例

1. Iの2項目以上とIII、IVを満たすもの。
2. Iの1項目およびIIの1項目以上とIII、IVを満たすもの。

疑い例

Iの年齢基準を1歳高くした条件で、その確実例の基準に該当するもの。なお疑い例のうちで、主症状発現以前の身長が-1SD以下のものは、治療上は確実例と同等に扱うことができる。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、特発性の病型分類をする。

(注1) 発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

(注2) 各施設における思春期の正常値を基準として判定する。

(注3) 除外規定に示すような状態や疾患が、現在は存在しないが過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。

(注4) 先天性副腎皮質過形成は治療の有無にかかわらず、中枢性思春期早発症を既に併発している場合もある。

(注5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

2. 多嚢胞性卵巣症候群の診断の手引き

I. 主症候

1. 月経異常 (無月経、稀発月経、無排卵周期症など)
2. 男性化 (多毛、にきび、低声音、陰核肥大)
3. 肥満

II. 検査所見

1. LHの基礎分泌値高値かつFSHの基礎分泌値正常範囲
2. LHRH負荷試験でLH過剰反応、FSHはほぼ正常反応
3. エストロン/エストラジオール比の高値
4. 男性ホルモン高値
5. 卵巣の多発性嚢胞

[診断基準]

確実例 Iの1を含む2項目以上を満たし、かつIIの1と5を含む3項目以上を満たすもの。

疑い例 Iの1項目以上を満たし、かつIIの2項目以上を満たすもの。

3. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き

性ホルモン分泌亢進の症候に加えて、ゴナドトロピン値の高値を示す。胚細胞腫や奇形腫からhCG、過誤腫からはLHRHが分泌されることがある。下垂体腺腫からは、LHやFSH以外にこれらのホルモンを構成する α -サブユニットや β -サブユニットが産生されることがある。

I. 主症候

1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候

2. 成人男性：女性化乳房
3. 閉経期前の成人女性：過少月経
4. その他に腫瘍に伴う中枢神経症状を認める。

II. 検査所見

1. 腫瘍によって産生されるゴナドトロピン (LH, FSH, hCG) または LHRH によって生じるゴナドトロピン分泌過剰を認める。FSH 産生腫瘍が多い。
2. 画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
3. 免疫組織化学的にゴナドトロピン分泌を認める。

[診断基準]

確実例 I ならびに II に合致する。

なお、産生されるホルモンによって病型分類される。

III. 鑑別診断

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰。性ホルモン分泌低下の症候に加えて、ゴナドトロピン値の高値を示す。

下記の値が目安であるが、他の臨床症状をあわせて診断する。

- 1) 精巣機能低下症 FSH > 20 mIU/ml
- 2) 卵巣機能低下症 FSH > 20 mIU/ml

1-2. ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

1. 二次性徴の欠如 (男子 15 歳以上、女子 13 歳以上) または二次性徴の進行停止
2. 月経異常 (無月経、無排卵周期症、稀発月経など)
3. 性欲低下、インポテンス、不妊
4. 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
5. 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症 (Kallmann 症候群) を伴うことがある。

II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピンは高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験 (LHRH, clomiphene, estrogen 負荷など) に対して、低いし無反応。ただし、視床下部性の場合には、LHRH の 1 回または連続投与で正常反応を示すことがある。
3. 血中、尿中性ステロイドホルモン (estrogen, progesterone, testosterone など) の低値
4. ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌反応がある。

III. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤の投与や、高度肥満・神経性食欲不振症を除く。

[診断の基準]

確実例 I の 1 項目以上と II の全項目を満たす。

[病型分類]

なお、病歴、身体所見、一般検査成績、画像所見 (CT、MRI など) によって、病型分類をすることが望ましい。

1. 病因による分類

腫瘍、分娩時大出血、炎症、外傷、先天性、特発性など。

2. 障害部位による分類

下垂体、視床下部、その他。

3. 欠乏ホルモンの種類による分類

ゴナドトロピン単独欠損症、部分的下垂体機能低下症、汎下垂体機能低下症

2-1. ゴナドトロピン分泌異常症の治療の手引き

1. 中枢性思春期早発症の治療の手引き

I. 治療の目的

本症の内科的治療目的としては、二次性徴を消退させて心理社会的問題の改善をはかるとともに、最終身長を正常化することにある。

II. 治療方針

germinoma, hCG 産生腫瘍のときは、腫瘍に対する治療を優先する。hamartoma の場合には、腫瘍の mass による障害がない場合には、手術せずに、LHRH アナログによる内科的治療を行う。

III. 治療の実際

1. LHRH アナログの投与量・投与方法

LHRH アナログの中枢性思春期早発症の治療薬としては、buserelin acetate (スプレキュア) の点鼻液・注射液と、leuprolide acetate をマイクロカプセル化して徐放剤とした super-long acting のリュープリンがある。

リュープリンの投与量は、原則として 4 週に 1 回 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下注射する。多くの例は、ゴナドトロピン、性ホルモンの低下、二次性徴の進行停止または消退など十分な効果がみられる。しかし、臨床症状やゴナドトロピン、性ステロイドホルモンなどの値より、効果が不十分と考えられた時は、 $90\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。また、最終身長に対する効果は治療中の成長率に依存しており、成長率は高用量でより強く抑制されるため、必要最小限を用いることが望ましい。

リュープリンは、初回投与直後は、ゴナドトロピン分泌促進作用を示すが、その後は分泌を抑制し、治療開始後早期より二次性徴の進行停止や消退が認められる。長期投与の報告でも、多くの例で臨床症状の消退、または進行停止が認められる。

スプレキュアによる治療は点鼻法で、1 回の噴霧量 $150\mu\text{g}$ を両方の鼻腔にする計 $300\mu\text{g}$ の投与を、1 日 3~6 回 ($900\sim 1,800\mu\text{g}$) 行う。通常点鼻法で開始し、効果が不十分な時に皮下注法に切り替える。しかし、点鼻法は、1 日 3 回の点鼻では十分なゴナドトロピン抑制が得られないことが多く、実際の临床上 1 日 4 回以上の点鼻が必要である。

2. LHRH アナログ治療の副作用

副作用としては、女兒で既に性成熟が Tanner III~IV 度まで進行している場合には、初回投与後 1 週間前後に性器出血がおりやすい。これは LHRH アナログの初期の分泌刺激作用であるので、起こる可能性があることを、患児および保護者に説明しておくことが必要である。またまれに、やはり初期の刺激作用により、卵胞嚢胞の腫大が認められることもある。注射により発疹、硬結がみられることがある。

3. 治療の中止時期と中止後の性腺機能

いつ治療を中止するかについては、まだ統一的な見解が得られていない。欧米では、心理的問題を重視するため、思春期年齢に達したら中止することが多いが、最終身長予後はあまり改善していない。わが国は、なるべく最終身長を正常化しようとするため治療期間は長くなる傾向がある。治療を中止した後の身長の伸びは、骨年齢により異なるが、一般に女子で骨年齢が 13 歳前後に達していたらあまり伸びは期待できない。最終身長や、治療を長期間続けることの心理社会的影響や骨密度を考慮しながら、個々の症例で、患者とよく相談しながら治療中止時期を決めることが必要である。

LHRH アナログ製剤による治療終了後の性腺機能回復はおおむね良好で、女兒の場合治療前に性器出血のあった症例では 3~6 ヶ月以内にはほぼ全例で月経の再来を見ている。しかし、治療前に性器出血の見られていなかった例では、初経までに 1~2 年はかかる。治療終了後の性腺機能回復については、まだ長期的な経過観察が必要である。

2. 男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

治療の目的は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得である。しかし、妊孕性獲得のための絶対確実な方法は、まだ確立していない。二次性徴の発現・成熟だけならば性ステロイド療法で可能であるが、妊孕性の獲得のためには、LHRH 間欠皮下注療法か hCG-hMG (FSH) 療法を行わなければならない。しかし、LHRH 療法は、下垂体が正常でなくては行えないので、視床下部性の性腺機能低下症にのみ有効である。視床下部性であっても下垂体が二次性の廃用性萎縮に陥っている場合や、治療経過中に反応性が低下する場合もあるので、有効性はあまり高くない。また治療手技としても煩雑なため、あまり実用的ではない。精子形成のために一番期待される方法は、hCG-hMG (FSH) 療法である。

早期の二次性徴の発現のためには、テストステロン療法が効果が優れている。そのため、一般的にはテストステロン療法によって二次性徴を発現・成熟させてから、挙児の希望があったときに hCG-hMG 療法に切り替える方法がとられる。

II. 治療の実際

1. テストステロン療法：小児期からの治療は、下記の 1)、2)、3)の順で進める。

1) エナント酸テストステロン (デポ剤)

50~75mg/回 4 週間毎に筋注。6 ヶ月~1 年続ける。

2) エナント酸テストステロン (デポ剤)

100~125mg/回 3~4 週間毎に筋注。数年間。

3) 成人量 エナント酸テストステロン (デポ剤)

125mg/回 2~3 週毎に筋注または 250mg/回 3~4 週毎に筋注。

2. hCG-hMG (FSH) 療法: 1)、2)を併用する。小児期からの初期治療は、これより少量で開始しても良い。

1) hCG 製剤 (ゴナトロピン): 1,500-3,000 単位/回、週 2 回筋注

2) hMG 製剤 (ヒュメゴン): 75-150 単位/回、週 2 回筋注

または FSH 製剤 (フェルティノーム P): 75-150 単位/回、週 2 回皮下注

3. LHRH 間欠皮下注療法

ヒポクライン: 1 回 10~20 μ g を自動間欠注入ポンプを用いて 90~120 分間隔で皮下注射する。

hCG-hMG 療法により、平均して、3 ヶ月でテストステロンの平均値が 300ng/dl を越える。テストステロンの反応をみてゴナトロピン(hCG)の量を増減する(最高 5,000 単位まで)。ヒュメゴンは通常 75 単位で開始する。治験成績では、3 年の治療期間で 75% の症例に、精子形成が認められている。テストステロンが上昇しても精子形成がないときは、150 単位まで増やす。それでも効果がないときは、投与回数を週 3 回まで増やす。但し、男性における hMG (FSH) 治療は、まだわが国で保険適応にはなっていない。

III. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌不全症の治療は、通常の思春期開始時(男子の平均は 11.5 歳)にあまり遅れない時期に開始できれば理想的だが、テストステロン療法、hCG-hMG 療法などの性腺補充療法は、使用量にもよるが、一般的には急速な二次性徴の成熟を促す。性腺補充療法により一過性に成長促進効果が得られるが、骨端線を閉鎖させるので一定期間の後には成長が停止する。性腺補充療法を開始してから成長が停止するまでどれだけ伸びるかは、性腺補充療法の開始時の骨年齢による。まだデータの蓄積が少ないが、男子で骨年齢 13.7~14 歳頃で開始すると、最終身長まで 5~6 cm の伸びがある。

3.. 多嚢胞性卵巣症候群およびゴナドトロピン分泌低下症の治療

多嚢胞性卵巣症候群および成人女性のゴナドトロピン分泌異常症の治療の選択にあたっては、患者の挙児希望の有無と疾患の重症度を十分検索し、その結果に基づいて適切な治療法を選択すべきである。無月経の重症度の診断では、まずゲスターゲンテストを行い、消退出血が認められたら第 1 度無月経、出血が認められずかつエストロゲン-ゲスターゲンテストで初めて出血陽性なら第 2 度無月経と診断する。エストロゲン-ゲスターゲンテストで出血が認められなければ子宮性無月経であり本疾患と区別する。

I. 挙児希望がない場合

挙児希望がない例では排卵誘発を図る必要はなく、性ステロイドホルモンの補充を行うのが治療の中心になる。第 1 度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、ある程度エストロゲンの分泌があるので黄体ホルモン剤のみの投与を行う (ホルムストローム療法)。一

方、第2度無月経ではエストロゲンは低値であるので、エストロゲン剤およびプロゲステロン剤を併用投与する(カウフマン療法)。月経不順に対する性ホルモン剤による治療は、排卵は起こさないが、女性ホルモンが補給されるので、若年者では性器や乳房の発育を促し、高年者では子宮内膜増殖症の予防や骨量の維持などの効果がある。また周期的に子宮から出血があるので精神的にも好影響である。

1. ホルムストローム療法

月経周期の後半期に5~10日程度、プロゲステロン製剤(レトラール、プロベラ、ヒスロン、デュファストン等)を2~10mg/日程度内服させる。これにより、内服終了後7日以内に消退出血が起こる。これを繰り返す。

2. カウフマン療法

月経周期の前半期(10日間程度)、エストロゲン製剤(プレマリン、0.625~1.25mg/日)のみを内服させ、引き続き後半期(11日間程度)エストロゲン剤に加えてプロゲステロン剤を2~10mg/日程度併用内服させる。これにより、内服終了後7日間以内に消退出血が起こる。これを繰り返す。

II. 挙児希望がある場合

挙児希望がある場合は、妊娠を図るため排卵誘発を行う。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、まずクロミフェン療法を行う。一方、第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行うのが一般的である。

1. クロミフェン療法

クロミフェンは月経周期や消退出血の5日目から50~150mg/日を5日間内服させる。排卵は通常、投与終了後7日目前後に起こることが多い。クロミフェンは、第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常を対象とした場合、排卵率は60~70%程度、妊娠率は20~25%である。クロミフェンを単独で使用しても妊娠が成立しない症例はゴナドトロピン療法に切り替える。

2. ゴナドトロピン療法

ゴナドトロピン療法は中枢性排卵障害に対して現在最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS)などの発生頻度が高いことが報告されているので、管理上細心の注意が必要である。最近の排卵誘発の際の傾向として、卵巣過剰刺激症候群を引き起こす可能性が考えられる場合は治療を中断する方向にある。

消退出血あるいは月経周期の4~6日目からhMG(LH含量の少ないFSH製剤も使用されている)製剤を1日75~225IU、連日投与する。投与方法は皮下または筋肉内注射である。卵胞が成熟したらhCGを5,000~10,000IU投与して排卵を誘起する。一般にhCGを投与しないと排卵が起こらない。投与中は卵胞発育モニタリングを適宜実施して卵胞成熟の判定を行い、hCG投与の時期を決定する。また、ゴナドトロピン療法では黄体機能不全の頻度が高いので、hCGにより排卵を誘起後、高温相の初期からOHSSに注意してhCG3,000~5,000IUを2~3日間隔で、2~3回投与して黄体刺激を行う。一般に排卵率60~80%、妊娠率20~30%、OHSS発生率20~30%、多胎率20%、

流産率 15～20%と報告されている。

ゴナドトロピン療法では通常同一量を連日投与するのが一般的であるが、副作用の軽減を目的として 1) 隔日投与、2) 漸減投与方法、3) 少量長期投与方法、4) 律動投与方法などの方法が試みられている。また、ゴナドトロピン療法に他剤を組み合わせることにより、ゴナドトロピン療法の効果を増強したり、副作用の軽減を図る投与方法が考案されている。なお、hMG の代わりに遺伝子組み替え型 FSH 製剤が治験中である。

3. LHRH 律動投与方法

合成の LHRH 製剤(ヒポクライン)をミニポンプを用いて 1～2 時間毎に律動的に投与する。下垂体機能が正常な視床下部性無排卵症に用いる。下垂体—卵巢系のフィードバック機構が働くので、ゴナドトロピンの分泌が自然に近く、ほとんどの場合に単一卵胞発育が起こるので、多発排卵による副作用は少ないが、治療期間が長くなることと、排卵率が低いことが問題である。

4. 特殊例に対する排卵誘発法の注意点

1) 多嚢胞性卵巢症候群 (PCOS)

PCOS 症例は内因性 LH が高く、排卵誘発療法に対して過剰反応し易い。そのため多発排卵を起こし、副作用として OHSS や多胎妊娠が起こり易く、特にゴナドトロピン療法時には細心の注意が必要である。一般に無排卵周期症や第 1 度無月経などの比較的軽度の排卵障害が多いので、まずクロミフェン療法の適応になることが多い。クロミフェンでの排卵率は 50%前後、妊娠率は 10～30%とされ、排卵・妊娠率は比較的低いので、最終的にゴナドトロピン療法の適応になる症例が多い。クロミフェン無効例のゴナドトロピン療法の成績は、排卵率は 87.5%、妊娠率 18.7%と良好であるが、OHSS の発生率も 50%以上と極めて高くなる。

2) 卵巢性無月経

現在、卵巢性無月経に対する有効な排卵誘発法はなく、各種の強力な排卵誘発療法を併用することになるが、いずれにしても有効性は極めて低い。一般には、カウフマン療法を行い性ホルモンの補充を行いながら、血中ゴナドトロピンを低下させた上で、排卵誘発を図ることが多い。少なくとも 3～4 週間以上の治療継続が必要である。

3) 高プロラクチン血症

麦角アルカロイドの誘導体であるプロモクリプチンやテルグリドは、ドパミンの D2 受容体を刺激することにより、下垂体からのプロラクチンの分泌を特異的かつ長時間にわたり抑制する。従って、プロモクリプチンやテルグリドを高プロラクチン血症性無排卵症患者に 1～5mg/日投与すると、血中プロラクチン値の低下に伴い、排卵性周期が回復する。

3. プロラクチン (PRL) 分泌異常症

PRL 分泌異常症には PRL 分泌過剰症と PRL 分泌低下症が含まれる。診断にあたっては、年齢や性別の臨床症状とともに、少なくとも複数回の血中 PRL 値の測定あるいは各種の負荷試験を行って、総合的な判断を行う必要がある。

1-1. PRL 分泌過剰症の診断の手引き

I. 主症候

1. 女性：月経不順・無月経・不妊・乳汁分泌
頭痛・視力視野障害
2. 男性：性欲低下・陰萎
頭痛・視力視野障害

II. 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇

複数回測定し、いずれも 20ng/ml 以上を確認する。

III. 鑑別診断 (表 3 参照)

1. 薬剤服用

表 3 1 の薬剤服用の有無を確認する。

該当薬があれば 2 週間休薬し、血中 PRL 基礎値を再検する。

2. 原発性甲状腺機能不全

血中甲状腺ホルモンの低下と TSH 値の上昇とを認める。

3. 視床下部一下垂体病変

1、2 を除外した上でトルコ鞍部の画像検査(単純撮影、CT、MRI など)を行う。

1) 異常なし

稀な病変 (表 3 5 を検討する)

該当なければ視床下部機能性異常と診断する。

2) 異常あり

視床下部・下垂体茎病変

表 3 3 の 2) を主に画像診断から鑑別する。

下垂体病変

PRL 産生腺腫 (腫瘍の実質容積と血中 PRL 値が相関する。)

他のホルモン産生腺腫

[診断の基準]

確実例 I および II を満たすもの。

なお、原因となる病態によって病型分類する。

表3. 高PRL血症をきたす病態

1. 薬物服用 (代表的な薬剤を挙げる)
 - 1) 抗潰瘍剤・制吐剤 (metoclopramide, domperidone, sulpiride 等)
 - 2) 降圧剤 (reserpine, a-methyldopa 等)
 - 3) 向精神薬 (phenothiazine, haloperidol, imipramine 等)
 - 4) エストロゲン製剤 (経口避妊薬等)
2. 原発性甲状腺機能低下症
3. 視床下部・下垂体茎病変
 - 1) 機能性
 - 2) 器質性
 - (1) 腫瘍 (頭蓋内頭腫・胚細胞腫・非機能性腫瘍など)
 - (2) 炎症 肉芽 (下垂体炎・サルコイドーシス・ランゲルハンス細胞組織球症など)
 - (3) 血管障害 (出血・梗塞)
 - (4) 外傷
4. 下垂体病変
 - 1) PRL 産生腺腫
 - 2) その他のホルモン産生腺腫
5. 稀な病変
 - 1) 異所性 PRL 産生腫瘍
 - 2) 慢性腎不全
 - 3) 胸壁疾患 (外傷、火傷、湿疹など)

1-2. PRL 分泌過剰症の治療の手引き

原因となる病態によって異なる

1. 薬剤服用によるもの

当該薬を中止する。

中止できない場合は十分な informed consent を得る。

2. 原発性甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン製剤を投与する。

3. 視床下部・下垂体茎病変

1) 機能性

bromocriptine または terguride を投与する。

2) 器質性

各々の疾患の治療を行う。

4. 下垂体病変

1) PRL 産生腺腫

薬物療法 (bromocriptine または terguride) が主体になる。

場合に応じて手術療法を要する。

2) 他のホルモン産生腺腫

各々の腺腫の治療を行う。

5. 稀な病変

各々の疾患の治療を行う。

参考事項

1. prolactinoma の治療の第一選択は bromocriptine である。terguride を用いることもできる。他に、cabergoline (治験中)がある。
2. 手術は macroadenoma の一部で薬物に抵抗する場合に適応となる。
2. microprolactinoma の中で MRI により enclosed type とみられる場合は、手術療法の有効性を説明し患者の選択を求めるべきである。手術による治癒率が高い(90%以上)。ただし、経験豊かな外科医が手がける必要がある。
4. 小型の腺腫で invasive type は薬物療法がよい。
5. macroadenoma では、bromocriptine に反応性が良好ならば、薬物療法を継続してもよい。しかし、効果が不十分な場合には、短期間で薬物を中止し、手術によって腫瘍容積を可及的に減じた上で、再度薬物療法を行う。
6. なお、妊娠を早期に望んでいる場合は手術により腫瘍実質容積を減じておく方が安全である。

2-1. PRL 分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

II. 検査所見

1. 血中 PRL 基礎値の低下

複数回測定し、いずれも 15 ng/ml 未満であることを確認する。

2. TRH 負荷試験

TRH(500 μg 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める。

III. 鑑別診断

他の前葉ホルモン分泌負荷試験 (LHRH、GRH、CRH 負荷)を施行する。

1. PRL 単独欠損症

2. 複数の前葉ホルモン低下症

3. 汎下垂体機能不全

[診断の基準]

確実例 I と II を満たす。

[病型分類]

1. 病因による分類

腫瘍、分娩時大出血、炎症、外傷、先天性、特発性など。

2. 障害部位による分類

下垂体、視床下部、その他

3. 欠乏ホルモンの種類による分類

PRL 単独欠損症、複数の前葉ホルモン低下症、汎下垂体機能不全

2-2. PRL 分泌低下症の治療の手引き

1. PRL 分泌完全欠損症に対しては、現在のところ特別な治療法はない。
2. PRL 分泌不完全欠損症に対して、metoclopramide や sulpiride の内服が試みられる。