

## 4. 成長ホルモン分泌低下症

小児期に発症し、成長障害を主症候とする成長ホルモン分泌不全性低身長症と、成人で代謝異常等を主症候とする成人成長ホルモン分泌低下症がある。

### 1-1. 成長ホルモン分泌不全症の診断

#### 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

##### I. 主症候

##### 1. 成長障害があること

通常は、身体をつりあいはとれていて、身長は標準身長(注1)の  $-2.0SD$  以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注2)の  $-1.5SD$  以下であること。

##### 2. 児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

##### 4. 頭蓋内器質性疾患(注3)や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

##### II. 検査所見

以下の分泌刺激試験(注4)で下記の値が認められること(注5)。

インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分毎に測定した血清(漿)中成長ホルモン濃度の頂値が  $10\text{ng/ml}$  以下であること。

##### III. 参考所見

##### 1. 明らかな周産期障害がある。

##### 2. 24時間あるいは夜間入眠後3~4時間にわたって20分毎に測定した血清(漿)成長ホルモン濃度の平均値が正常値に比べ低値である。または、腎機能が正常の場合で、2~3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中成長ホルモン濃度が正常値に比べ低値である。

##### 3. 血清(漿) IGF-I 値や血清 IGFBP-3 値が正常値に比べ低値である。

##### 4. 骨年齢(注6)が暦年齢の80%以下である。

[判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がI-1を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。
2. 主症候がI-2あるいは、I-1とI-3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候がI-1またはI-2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。

2. 主症候がI-1を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目を満たすもの。
3. 主症候がI-1とI-3を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

#### [病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

#### 重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がIの1を満たし、かつIIの2種以上の分泌刺激試験における頂値がすべて5ng/ml以下のもの。
2. 主症候がIの2または、Iの1とIの3を満たし、かつIIの1種類の分泌刺激試験における頂値が5ng/ml以下のもの。

#### 中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

成長ホルモン分泌不全性低身長症の判定基準に適合するもので、うち重症成長ホルモン分泌不全性低身長症以外のもの。

#### 注意事項

- (注1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- (注2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。  
但し、男児11歳以上、女児9歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- (注3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部-下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のために、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注5) 次のような状態においては成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので注意すること。
  - ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
  - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
  - (ア) 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
  - (イ) 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など)：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
  - ☆ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注6) Tanner-Whitehouse-2(TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いるのが望ましいが、Greulich & Pyle法、TW2原法またはCASMAS(Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System)法でもよい。

- (附1) 診断名は、1993年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, Ib, type II など) は、家族歴があり、早期からの著明な低身長 (-3SD 以下)、GRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-I、IGFBP-3 値の著明な低値など示す。遺伝子診断により確定診断される。
- (附3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 10ng/ml を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

## 2. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

### I. 主症候および既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う (注1)。
2. 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
3. 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪 (内臓脂肪) の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。
4. 頭蓋内器質性疾患 (注2) の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

### II. 検査所見

1. 成長ホルモン分泌刺激試験 (インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷またはグルカゴン負荷試験) (注3) において、負荷前および負荷後 120 分間 (グルカゴン負荷では 180 分間) にわたり、30 分毎に測定した血清 (漿) 中成長ホルモン濃度の頂値が 5ng/ml 以下である (注4)。
2. 成長ホルモンを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

### 参考所見

1. 血清 (漿) IGF-I 値や血清 IGFBP-3 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である (注5)。
2. 腎機能が正常な場合で、2~3 日間測定した 24 時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中成長ホルモン濃度が正常値に比べ低値である。

### [判定基準]

#### 成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の 1 あるいは I の 2、3 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. I の 4 と II の 2 を満たし、II の 1 で 1 種類の成長ホルモン分泌刺激試験において基準を満たすもの。

#### 成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1項目以上を満たすもの。

#### [病型分類]

##### 重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1、あるいはIの2、3を満たし、かつIIの1で2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）中成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/ml以下のもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）中成長ホルモン濃度の頂値が3ng/ml以下のもの。

##### 中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

#### 注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切な成長ホルモン補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部-下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注3) インスリン負荷試験をまず試みる。追加の検査としてアルギニン負荷、L-DOPA負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。インスリン負荷試験が禁忌の場合には、アルギニン負荷、L-DOPA負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注4) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので、注意を必要とする。
- ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
  - ☆ 中枢性尿崩症：デスマプレシンによる治療中に検査する。
  - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。  
薬理量の糖質コルチコイド、 $\alpha$ -遮断薬、 $\beta$ -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン
  - ☆ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者。
- (注5) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。
- (附1) 下垂体性小人症、下垂体性低身長症または成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断されて成長ホルモン投与による治療歴が有るものでも、成人において成長ホルモン分泌刺激試験

に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(附2) 成人において成長ホルモン単独欠損症を診断する場合には、2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

## 1-2. 成長ホルモン分泌不全症の治療

### 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症 (GHD) の治療

#### I. 成長ホルモン (GH) 治療方針

身長増加を促進させ、最終身長を正常化することが第1の目標であるが、GHだけでなく、他の欠乏しているホルモンの補償療法も必要な場合もある。また、低身長や思春期遅発にともなう心理的ケアも重要である。理想的には、治療早期に正常身長に達するような治療ができれば良いが、実際はむずかしい。

#### II. 治療開始年齢

GH治療は、早期治療が推奨されているが、毎日注射しなければならないので、ある程度患者の協力が必要である。そのため、普通は患児が自分の低身長を意識できる5~6歳頃が良い。通常は1~3歳頃より経過観察していて、低身長の程度があまり進行しないものは5~6歳まで待って、精査を行う。しかし、低血糖などの合併症がみられる重症GHDでは、ほっておくと低身長の程度が重症化して、あとから治療を行っても追いつかないことが多いので、1歳頃より治療を開始することもある。実際は、現在でも11~12歳頃の治療開始が多い。

#### III. 投与量、投与方法、投与ルート

投与量は、0.175 mg/kg/週を標準治療量として、皮下注射する。自己注射が認められているので、患者または親に皮下注射の手技を教え、自宅で自己注射を行う。1週間当りの投与量が同じでも、毎日投与するほうが効果があることが報告されている。そのため、標準の投与方法として体重kg当り0.175 mgを1週間の用量とし、週6~7回の皮下注射により分割投与する。患者の体重に合わせて0.1~0.2 mgきざみで増量していく。半年毎に、投与量を検討するのがよい。

#### IV. 注射の実際

GH製剤は家庭で冷蔵庫(4~6℃)に保存する。溶解後も、冷蔵庫に保存しておけば、効力は長期安定であるが、1週間以内に使うのがよい。溶解後冷凍すると、その効力は減弱することが知られている。

皮下注射をする部位としては、殿部・大腿部・肩胛部・腹壁が可能であり、いずれかを指示できる。同じ場所に注射を続けると、脂肪萎縮や脂肪肥大が起こることがあるので、注射する部位は毎日変えるように指導する。1日毎に左右を変えて打つようにするとよい。カレンダーなどで、チェックしながら打つように指導するとよい。

注射をする時間は、夜寝る前が実際的で、また血中濃度や代謝に与える影響もより生理的であることが知られている。

風邪などで、熱がある時には効果が余りないと考えられるので、注射を休ませてもよい。また、2~3日の旅行(修学旅行など)などのときも、厳格に注射を指示するよりも休ませた方が、精神的

な面も含めて考えればよい。

#### V. 有害事象

我が国で報告されている有害事象の多くは、軽度の肝機能障害や顕微鏡的微小血尿などの検査異常で、ほとんどの場合は治療を中断する必要が無い。他の有害事象としては、治療初期に一過性に頭痛、発疹などがみられるときがある。また治療経過中に、ペルテス病、大腿骨頭すべり症などが発症したという報告がある。

#### VI. 治療経過

副作用の早期発見のために、3-6 ヶ月ごとに末梢血液検査、一般生化学検査、甲状腺機能、尿検査をおこなう。

身長、体重、思春期の有無を必ず調べる。女子は乳房が盛り上がってきた時、男子は睾丸容量が4mlになった時を、思春期の開始時とする。

骨年齢を、前思春期には1年に1回、思春期には半年に1回測定する。日本人標準のTW2法によって読影すると、思春期開始以降の骨年齢相当の身長SDスコアは、最終身長SDスコアと少ない誤差で一致するので、治療効果の予測に役立つ。

#### VII. GDHにおけるその他のホルモン補充療法

他の下垂体ホルモンの分泌不全があったときには、原則的にはこれを補償する。

##### 1. 甲状腺ホルモン

TSH 欠損を伴っているとき、または血中T4が $4\mu\text{g/dl}$ 以下、あるいは血中遊離T4が基準値以下の時は、GH治療開始とともに甲状腺ホルモンを投与する(チラヂン-S  $50\sim 100\mu\text{g/日}$ )。経過中に血中T4濃度が低下してきて、成長率が落ちてきたときも、甲状腺ホルモンを投与して、血中T4を $4\mu\text{g/dl}$ 以上、あるいは血中遊離T4が基準値範囲に保っておいたほうが良い。

##### 2. 副腎皮質ホルモン

ACTHの分泌不全を伴うときは、副腎皮質機能低下症をおこす可能性があるが、実際は症状があらわれることはまれである。本剤は、GHの作用を抑制するので、低血糖、全身倦怠などの症状がないかぎり使用しない。用いる場合は、ハイドロコチゾン®の少量投与( $5\sim 10\text{mg/日}$ )を行う。

##### 3. 抗利尿ホルモン

中枢性尿崩症の項参照。

##### 4. ゴナドトロピン分泌不全症を伴ったときの性腺補充療法

ゴナドトロピン分泌低下症の項参照。

#### 2. 成人成長ホルモン分泌不全の治療

わが国においては現在治験中であり、標準的な治療法や用量は未定である。代謝の改善が目的であり、これまでの報告から考えると、小児に用いる4分の1以下のGHの投与で体脂肪や骨密度の改善が期待される。

## 5. 複合下垂体機能低下症

腫瘍などの器質的な病変などに加えて、自己免疫機序や種々の遺伝子異常によって複数の下垂体ホルモン分泌異常が生じる。下垂体細胞の発生や分化の過程には多数の転写因子が関与することが明らかにされている。さらに視床下部や下垂体ホルモンの分泌調節や作用機序に関与する遺伝子異常についても明らかにされつつある。

### 1. 自己免疫性視床下部下垂体炎

#### 1-1. 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断

##### 1. リンパ球性下垂体前葉炎の診断の手引き

###### I. 主症候

頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候や、疲労感、無月経 などの下垂体機能低下症に類似の症候がある。

###### II. 検査所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 画像検査で下垂体の腫大、ときに下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により、早期に著明で均一な造影増強効果を認める。
3. 下垂体の生検で前葉に線維化、下垂体細胞の破壊像や主としてTリンパ球の浸潤を認める。

###### III. 参考所見

1. 女性でしかも妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. 尿崩症を呈する例がある(注1)。
3. プロラクチンの上昇が1/3の症例に認められる。
4. 他の自己免疫疾患(慢性甲状腺炎など)の合併を認める例が比較的多い。
5. 抗下垂体抗体を認める例がある。
6. 長期経過例は稀に empty sella を示すことがある。

###### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの(注2)。

(注1) 尿崩症を示す例ではリンパ球性漏斗下垂体後葉炎を併発している場合がある。

(注2) 経過観察中に以下の疾患の鑑別に注意を要する。

1. プロラクチン産生腺腫及び非機能性下垂体腺腫
2. 頭蓋咽頭腫
3. 胚細胞腫
4. ラトケ嚢胞

5. 肉芽腫性下垂体炎
6. サルコイドーシス及び炎症性肉芽腫（結核、真菌症など）

## 2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断の手引き

### I. 主症候

頻尿、多飲、口渇などの尿崩症に特有な症候を呈する。

### II. 検査所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見がある。
2. 画像検査で、下垂体茎の限局的肥厚、または下垂体神経葉の腫大を認める。造影剤により、均一な造影増強効果を認める。
3. 下垂体または下垂体茎の生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像を認める。

### III. 参考所見

1. 下垂体前葉機能は保たれることが多い。但し、GH やゴナドトロピンの分泌不全やプロラクチンの増加を認める例がある（注1）。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

#### [診断基準]

確実例 I と II を満たすもの。

疑い例 I と II の 1、2 を満たすもの（注2）。

（注1）下垂体前葉機能低下を伴うものはリンパ球性下垂体前葉炎を併発している場合がある。

（注2）経過観察中に以下の疾患の鑑別に注意を要する。

1. 胚細胞腫
2. ラトケ嚢胞
3. 全身性肉芽腫疾患(サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症、ランゲルハンス細胞組織球増加症など)
4. Tolosa-Hunt 症候群など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及

## 1-2. 自己免疫性視床下部下垂体炎の治療の手引き

### 1. 下垂体の腫大が著明で、腫瘤による圧迫障害(視力、視野の障害や頭痛)がある場合

グルココルチコイドの薬理量 (プレドニン換算で 1mg/kg 体重/日)を投与し、症状の改善が認められれば、グルココルチコイドを漸減する。症状の改善が認められない場合は腫瘤の部分切除による減圧を試みる。

### 2. 下垂体の腫大による圧迫障害が認められない場合で、下垂体—副腎系の機能低下や

尿崩症が認められる場合グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められる。

### 3. 下垂体腫大による圧迫障害がなく下垂体—副腎系の低下が認められない場合



MRI によって下垂体腫瘍の形態学的変化を経過観察する。

4. 甲状腺ホルモン低下があれば補充する。尿崩症があればデスマプレッシンを用いる。

## 2. 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症

### 1-1. *PIT1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き

#### I 主症候

1. 生下時の成長ホルモン欠乏に伴う特徴的な顔貌（前頭部突出、鞍鼻、顔面正中部の低形成）と生後の重症成長障害（注1）
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候（注2）

#### II 検査所見

1. *PIT1* 遺伝子の異常（注3）
2. 血中 GH、PRL の低値と分泌刺激試験で無反応
3. 血中 TSH の低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
4. 画像検査で下垂体は低形成あるいは正常の大きさ

#### 【診断の基準】

確実例 I および II をみたすもの

疑い例 I および II の 2、3、4 をみたすもの

（注1）成長ホルモン欠乏が原因と考えられる症候性低血糖をきたすことがある。

（注2）クレチン症から青年期に軽度の甲状腺機能低下症を呈するものまで様々である。

（注3）常染色体劣性および優性遺伝形式

### 1-2. *PRO1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き

#### I 主症候

1. 生後の成長障害（注1）
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候（注1）
3. 性腺機能低下症の臨床症候（注1）

#### II 検査所見

1. *PRO1* 遺伝子の異常（注2）
2. 血中 GH、PRL、TSH、LH、FSH の低値と分泌刺激試験で無ないし低反応

#### III 参考所見

1. 約 1/3 の患者で ACTH 分泌低下を伴う（注1）
2. 画像検査で下垂体は低形成から過形成まで様々

#### 【診断の基準】

確実例 I および II をみたすもの

疑い例 I および II の 2 をみたすもの

(注1) 成長障害や甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、副腎皮質機能低下症の程度は様々で、年齢と共に進行する。

(注2) 常染色体劣性遺伝形式

### 1-3. *LHX3* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き

#### I 主症候

1. 生後の重症成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候
3. 二次性徴の欠如、小陰茎、包茎など性腺機能低下症の臨床症候
4. 両肩挙上と前傾、頸部の回転制限

#### II 検査所見

1. *LHX3* 遺伝子の異常 (注1)
2. 血中 GH、TSH、PRL、LH、FSH の低値と分泌刺激試験での低ないし無反応
3. 画像検査による頸椎の形状異常

#### III 参考所見

1. 画像検査で下垂体は低形成あるいは過形成

#### 【診断の基準】

確実例 I および II をみたすもの

疑い例 I および II の 2, 3 をみたすもの

(注1) 常染色体劣性遺伝形式

### 1-4. *HESX1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き

#### I 主症候

1. 生後の成長障害
2. 甲状腺機能低下症候
3. 性腺機能低下症候
4. 副腎皮質機能低下症候

#### II 検査所見

1. *HESX1* 遺伝子の異常
2. 血中 GH の低値と分泌刺激試験での低ないし無反応
3. 血中 TSH、ACTH、LH、FSH のいずれかの低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
4. 画像検査で視神経低形成、脳梁欠損、透明中隔欠損の何れかが認められる。

#### 【診断の基準】

確実例 I の 1 と 2~4 の一つ以上、および II を満たすもの。

疑い例 Iの1と2~4の一つ以上、およびIIの2、3を満たすもの。

(注1) 典型的な *HESX1* 変異例ではGH、TSH、ACTH、LH、FSHの欠乏症を認め、重症例では新生児期に低血糖症状を来す。ホルモン欠損症は新生児期には認めず、学童期以降に加齢に伴い発症、増悪する場合がある。常染色体半優性遺伝形式を示し、浸透率が低いため、ヘテロ接合体ではホルモン複合欠損症を含む軽度のSOD (septo-optic dysplasia) を示すものから成長ホルモン単独欠損症のみで他の中枢所見を認めないものや無症状に見える例もある。ホモ接合体で重度のホルモン複合単独欠損症と脳梁欠損、透明中隔欠損を含むSODを発症し、常染色体劣性遺伝形式に見える家系もある。

## 1-5. TRH受容体遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き

### I 主症候

1. 甲状腺機能低下症の臨床症候

### II 検査所見

1. TRH受容体遺伝子の異常(注1)
2. 血中TSHの低値と分泌刺激試験での血中TSHとPRLの低ないし無反応

### 【診断の基準】

確実例 IおよびIIを満たすもの。

疑い例 IおよびIIの2を満たすもの。

(注1) 常染色体劣性遺伝形式

## 6. 偶発的下垂体腫瘍 (インシデンタローマ)

### 1. 偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)の診断の手引き

#### I. 症候

病変に基づく直接的な臨床症候を欠く。

#### II. 検査所見

画像診断 (CT、MRI) で偶然に発見された下垂体腫瘍

#### 【診断の基準】

確実例 I および II をみたまもの

### 2. 偶発的下垂体腫瘍 (インシデンタローマ) の治療の手引き

I. 画像診断 (主に MRI) 上、視神経に接触あるいはこれを圧迫する実質性腫瘍には、経蝶形骨手術を行う。

II. 鞍上進展がなくとも直径 2 cm 以上の実質的腫瘍には手術を考慮する。

III. より小さな実質性腫瘍及び嚢胞性腫瘍には経過観察を行う。経過観察としては、当初半年毎2回、以後1年毎にMRIと血中下垂体前葉ホルモン測定を実施する。

## VIII. 分担研究報告

## 1. 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

# 「抗利尿ホルモン（ADH）分泌異常症」座長のまとめ

齊藤寿一（社会保険中央総合病院）

バゾプレシン（ADH、AVP）分泌異常症の研究では、バゾプレシン分泌の亢進と低下の両面について検討が加えられた。分泌亢進症では高齢者の低ナトリウムにおけるバゾプレシン分泌亢進症の病態解析が、バゾプレシン反応性水チャネル、アクアポリン-2（AQP-2）を指標として進められた。また治療については、低ナトリウム血症の急速な補正に際してみられる橋中心髄鞘溶解（CPM）の発症における一酸化窒素合成酵素（NOS）の役割を検討しその阻害薬の有用性を実験的に検討した。

分泌低下症については、遺伝性中枢性尿崩症ラット（DIラット）で実験的な遺伝子治療が成功した。尿崩症ではデスモプレシン錠経口投与治療の有用性について使用患者でのアンケート調査が行なわれ、また内分泌機能に及ぼす影響が検討された。

## 1 バゾプレシン分泌亢進症

高齢者では若年者に比して低ナトリウム血症の発症頻度が高く、また治療によっても改善せず持続することが多い。齊藤らは65歳以上の高齢者について130mEq/L以下の低ナトリウム血症の病態を血漿バゾプレシンと尿中 AQP-2 排泄量を指標として検討した。症例はSIADH 8例、下垂体機能低下症13例、高齢者鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症（MRHE）8例であった。血漿バゾプレシン濃度については各群とも低浸透圧血症の存在下としては相対的な高値をしめしたが、群間には差を認めなかった。一方、血漿バゾプレシンの上昇に呼応して尿中AQP-2排泄量も各群で正常者に比して高値であった。治療として、SIADHでは水制限、下垂体機能低下症ではヒドロコルチゾン補充、MRHEでは9 $\alpha$ -fludrocortizone acetate 投与を行ない低ナトリウム血症は改善した。その前後の循環血液量の変化から低ナトリウム血症時における循環血液量の水準を判定すると、SIADHでは+8.2%、下垂体機能低下症では+5.1%と何れも増加しているのに対し、MRHEでは-7.3%と低下しバゾプレシン分泌亢進機序が異なることが明かとなった。高齢者の低ナトリウム血症では、これらの病態を鑑別し適切な治療を選択することが重要で、尿中AQP-2排泄量の測定は有用であることが示された。大磯らはCPMの発症機序を解明するためにラットにデスモプレシンを持続投与し、液体食を与え実験的にSIADHを作成した。107 mEq/Lの低ナトリウム血症を132mEq/Lまで急速に補正すると神経症状を来し、2日で60%のラットは死亡し、神経障害と脳の脱髄が出現した。補正に先立って非選択的NOS阻害薬、L-NAMEを投与すると神経症状出現は著しく抑制され、死亡ラットもみられず脳に脱髄も出現しなかった。選択的nNOS阻害薬や選択的iNOS阻害薬の投与でも同様に抑止効果がみられiNOSとnNOSの双方がCPMの発症に関与していること、これらNOS阻害薬が臨床的にCPM発症抑止薬として有用であることが示唆された。

## 2 バゾプレシン分泌低下症

バゾプレシン分泌低下症である尿崩症についても基礎的および臨床的検討が進められた。齊藤らは遺伝性中枢性尿崩症ラット(DIラット)の遺伝子治療を検討した。アデノウイルス随伴ベクターに野性型AVP遺伝子を組み込んだベクターをDIラットの視床下部に注入した。投与後、DIラットの尿量、尿浸透圧および尿中バゾプレシン排泄は数週以上にわたってほぼ正常化した。水負荷による尿希釈や水制限による尿濃縮の調節反応も回復した。遺伝子治療により回復した視床下部のバゾプレシン産生が分泌調節系に組み込まれていることが示された。また内分泌疾患の遺伝子治療に道を開く可能性が示された。木村らはDIラットでAQP-2と腎特異的ナトリウム輸送体(rBSC1)の尿濃縮における役割をバゾプレシンとの関わりで検討した。水制限脱水試験では、DIラットでも軽度の尿濃縮がみられAQP-2の発現は増加しなかったが、rBSC1は軽度の発現増加がみられた。rBSC1はバゾプレシンに依存しない尿濃縮に与っている可能性が示唆された。

大磯らは、経口投与できる尿崩症治療薬、デスマプレシン錠について内分泌機能に及ぼす影響を検討し、またデスマプレシン点鼻薬との優劣を尿崩症患者のアンケートから検討した。尿崩症患者でデスマプレシン錠を投与すると多尿の改善が見られたが、PRL、LHあるいはFSHの分泌には影響しなかった。患者アンケートでは安定した抗利尿効果、外出時の使用の簡便性など錠剤の優位性を強調する意見が多く出され、本邦でも欧米並の使用承認を望む声が強く示された。



# 高齢者の低ナトリウム血症にみられるバゾプレシン分泌亢進とその病的意義

分担研究者 齊藤寿一（社会保険中央総合病院）

研究協力者 石川三衛（自治医科大学大宮医療  
センター総合医学第一）

## 【背景】

高齢者にみられる低ナトリウム(Na)血症は無症候性のことが多く、気付かれにくい。この低Na血症は、理学的には脱水も浮腫もないいわゆる*envolemic hyponatremia*に属する。高齢者では、このように理学的に脱水所見が判断しにくいこともあり、バゾプレシン(AVP)不適切分泌症候群(SIADH)が過剰に診断されるように思われる<sup>12)</sup>。低血漿浸透圧下でも抑制されない血漿AVPは水利尿不全を惹起するが、これには2つの病態、すなわちAVP分泌が適切なのか、不適切なのかを鑑別することが肝要である。前者は、腎からのNa喪失などで軽い体液量減少があり、AVP分泌亢進は適切と考えられる群、後者は、体液量過剰に基づく希釈性低Na血症に起因する病態である。今回の研究では、高齢者における低Na血症を解析し、病態形成へのAVPの関与を検討した。

## 【対象と方法】

対象は、65歳以上の高齢者で血清Na濃度が130 mmol/L以下の33例であった。低Na血症の患者は、以下の4群に分類された；SIADH 8例（男5例、女3例）、鉱質コルチコイド反応性低Na血症 (Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly; MRHE) 8例（男5例、女3例）、下垂体前葉機能低下症13例（男6例、女7例）、その他4例（男2例、女2例）であった。浮腫性疾患による低Na血症は対象から除外した。対照群は、年齢マッチした高齢者16例を用いた。入院後数日以内に、血液、尿を採取して、血清電解質、ヘマトクリット、血漿浸透圧、血漿AVP濃度、レニン活性、アルドステロン濃度、尿浸透圧、尿中電解質排泄や尿中アクアポリン-2排泄を測定した。また、急性水負荷試験(20 ml/kg 体重)を実施した。診断後、各群に特異的な治療を開始し、治療経過後にも血清Na、ヘマトクリット、血漿AVP濃度や尿中アクアポリン-2を測定した。下垂体前葉機能低下症の患者に対して、ヒドロコルチゾン 20-30mg、SIADH の患者に対して水制限 (15-20 ml/kg/day) を、一部にはデメクロサイクリン投与を行った。また、鉱質コルチコイド反応性低Na血症の患者では高食塩食とフルドロコルチゾン 0.1-0.3 mg/day による治療を行った<sup>3)</sup>。

## 【結果】

4群の患者の血清Na濃度は、SIADH  $126.0 \pm 2.6$  mmol/L, MRHE  $114.9 \pm 2.3$  mmol/L, 下垂

体前葉機能低下症  $122.5 \pm 2.2$  mmol/L, その他  $128.0 \pm 1.4$  mmol/Lであった。血清K濃度は、MRHE、下垂体前葉機能低下症で  $4.7 \pm 0.2$ ,  $4.5 \pm 0.2$  mmol/Lといずれも正常上限に近い値を示した。尿中Na排泄はいずれも120 mmol/day以上と低Na血症にもかかわらず増加していた。腎機能の異常はみられなかった。血漿AVP濃度は、低Na血症を呈する4群で健常者  $1.2 \pm 0.3$  pg/ml に比べて高い傾向を認めたが、有意差はなかった。血漿浸透圧との対比では、 $243-269$  mmol/kgと著しく低いにもかかわらず、血漿AVP濃度は抑制されておらず、相対的高値を示した。尿中アクアポリン-2は、SIADH、MRHE、下垂体前葉機能低下症において、それぞれ  $569.9 \pm 162.7$ ,  $623.4 \pm 127.8$ ,  $352.8 \pm 53.6$  fmol/mg creatinineと健常者の  $158 \pm 22$  fmol/mg creatinineに比べて有意に増加した。

急性水負荷試験では、SIADH、MRHE、下垂体前葉機能低下症いずれの群でも、尿排泄量は負荷水量の43%以下、最小尿浸透圧  $351$  mmol/kg以上と、明らかな水利尿不全を呈した。血漿AVP濃度は水負荷で十分に抑制されなかった。

各群の治療による血清Na濃度の改善とヘマトクリットの変化から、循環血液量の増減を検討した。血清Naは、SIADHの患者では  $120.5 \pm 3.0$  から  $131.6 \pm 1.1$  mmol/Lに、MRHEでは  $124.5 \pm 1.7$  から  $134.6 \pm 0.9$  mmol/Lに、下垂体前葉機能低下症では  $128.0 \pm 1.9$  から  $137.6 \pm 1.0$  mmol/Lにそれぞれ上昇した。治療経過中のヘマトクリットの変化から循環血液量は、SIADH、下垂体前葉機能低下症では+8.2%、+5.1%の増加、MRHEでは-7.3%の減少と考えられた。

#### 【考案】

高齢者の低Na血症はeuvoletic hyponatremiaに属するものが大部分であるが、脱水所見が理学的に判断しにくいことが問題となる。いずれも低Na血症でも検査上AVPの分泌亢進状態が把握され、SIADHの診断基準<sup>4)</sup>に容易に合致するためSIADHが過剰診断されやすい危険性が指摘できる<sup>12)</sup>。今回の研究でも、 $130$  mmol/L以下の低Na血症を呈した高齢者の40%は下垂体前葉機能低下症であり、またSIADHと同等数のMRHEが確認された。MRHEは、いわゆるsalt-wasting症候群の1型と考えてよいが、より塩類喪失の少ないタイプで、低Na血症の病型ではeuvoletic hyponatremiaに属するものと考えられる。MRHEの診断基準についてはさらに症例の蓄積を重ね、今後解決してゆきたい。

AVPの分泌動態からすると、SIADHや下垂体前葉機能低下症では不適切分泌に相当し、体液の増加とこれによる希釈因子が低Na血症の招来に大きな比重を占める。一方、MRHEでは、フルドロコルチゾン治療から判断して、低Na血症の招来時には体液量の低下が存在し、これによる反応性のAVP分泌増加が考えられる。したがって、MRHEはSIADHと厳格に鑑別される病態となる。MRHEの低Na血症は、加齢に伴う腎のNa保持能力の低下と、これを補完できない低レニン低アルドステロンにあると推定される<sup>2)</sup>。

#### 【文献】

1. Ayus JC, Arieff AI: Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 281: 2299-2304, 1999.
2. Ishikawa S, Saito T, Fukagawa A, Higashiyama M, Nakamura T, Kusaka I, Nagasaka S, Honda K, Saito T: Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate arginine vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1665-1671, 2001.
3. Ishikawa S, Saito T, Kaneko K, Okada K, Kuzuya T: Hyponatremia responsive fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 106: 187-191, 1987.
4. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42: 790-806, 1967.

# SIADHの治療に向けた基礎的検討 ---NOS阻害剤の有用性---

分担研究者	大磯ユタカ（名古屋大学大学院研究科分子細胞内科学）
研究協力者	村瀬孝司（名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野）
	有馬 寛（名古屋大学大学院研究科分子細胞内科学）

## 【背景】

橋中心性髄鞘溶解(Central Pontine Myelinolysis, CPM)はADH分泌異常症(SIADH)に代表される低ナトリウム血症の過剰な急速補正により中枢神経系に脱髄性病変を生じる重篤な合併症である<sup>1,2)</sup>。しかし、その予防のための適正な補正速度に関しては未だに統一見解はなく、また発症予防に有効な治療薬剤も見つかっていない。

一方、従来、脳内の炎症性病変におけるnitric oxide (NO) の関与が想定されており、NO合成酵素(NOS)阻害剤が脱髄性病変を主とする多発性硬化症の動物モデルであるラットの自己免疫性脳脊髄炎に対し有効との報告もある<sup>3)</sup>。そこで今回、我々はSIADHのラットモデルを用いて実験的にCPMを惹起し、その予防的治療における各種NOS阻害剤の有効性について検討した。

## 【方法】

雄性のSprague-Dawleyラット(体重 300-350g)に、浸透圧ミニポンプを用いて、AVP V2 agonistであるDDAVPを持続皮下投与した(5ng/hr)。DDAVP投与開始3日後より、液体食投与により水負荷をして慢性低ナトリウム血症を誘導した。液体食投与3日間後、高張食塩水(1 M, 2 ml/100gBW)を腹腔内注射して、低ナトリウム血症を急速補正した。実験群では、補正時にNG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME、非選択的NOS阻害剤)、7-nitroindazole (7-NI、選択的nNOS阻害剤)、aminoguanidine (選択的iNOS阻害剤)を投与し、対照群と生存率及び神経症状を比較した。神経症状は症状に応じたスケールを用いて定量的に評価した(表1)。補正5日後に生存ラットより脳を摘出し病理変化を観察した。

## 【結果】

DDAVPと液体食投与によりラットは著明な低ナトリウム血症を呈し、高張食塩水投与により24時間で約25mEq/Lと急速に血清ナトリウムは補正された。L-NAME投与群と対照群とで補正前後の血清ナトリウム値に有意な差はみられなかった(表2)。急速補正後、対照群のラットは重篤な神経症状を呈し、5日以内に半数以上が死亡した。しかし、L-NAME投与群では対照群に比べ神経症状(Fig. 1)及び生存率(Fig. 2)に著明な改善が認められた。病理所見でも、対照群では大脳皮質、中脳赤核部を中心に広範な脱髄が観察されたが、L-NAME投与群では脱髄病変はほとんど認められなかった。また、抗ラットIgG抗体を用いた