

先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き (2003年)

先端巨大症 診断の手引き

I. 主症候 (注1)

- 1) 手足の容積の増大
- 2) 先端巨大症様顔貌 (眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出など)
- 3) 巨大舌

II. 検査所見

1. 成長ホルモン (GH) 分泌の過剰

- 1) 血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない (注2)
- 2) 尿中 GH の高値 (但し腎障害のない場合)
2. 血中 IGF-1 (ソマトメジン C) の高値 (注3)
3. CT または MRI で下垂体腺腫の所見を認める (注4)
4. (参考) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常 (注5)

III. 副症候

- 1) 発汗過多
- 2) 頭痛
- 3) 視野障害
- 4) 女性における月経異常
- 5) 睡眠時無呼吸症候群
- 6) 耐糖能異常
- 7) 高血圧
- 8) 咬合不全

(注1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2) 正常域とは、血中 GH 底値 $1 \mu\text{g/L}$ (イムノメトリックアッセイによる) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では偽陰性を示すことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬投与で血中 GH 値が増加せず、変化しなかったり、逆に減少 (奇異性低下) することがある。

(注3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると偽陰性の場合がある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注 5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊, 副鼻腔の拡大と突出, 外後頭隆起の突出, 下顎角の開大と下顎の突出など, 手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形, 足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大=22mm 以上 (但しこれは欧米人で得られた基準値である) を認める.

[診断の基準]

確実例: I のいずれか, および II をみたすもの

疑い例: I のいずれかをみたし, かつ III のうち 2 項目以上をみたすもの

下垂体性巨人症の診断の手引き

I. 主症候

1) 著明な身長増加

発育期にあつては身長増加が著明で, 最終身長は男子 185cm 以上, 女子 175cm 以上であるか, そうなると予測されるもの (注)

2) 先端肥大

発育期には必ずしも顕著ではない

II. 検査所見 先端巨大症に同じ

III. 副症候 先端巨大症に同じ

IV. 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く

(注) 2 年以上にわたつて年間成長速度が標準値の 2.0SD 以上. なお両親の身長, 時代による平均値も参考とする.

[診断の基準]

確実例: I および II をみたすもの

疑い例: I をみたし, かつ III のうち 2 項目以上をみたすもの

但し, いずれの場合も IV (除外規定) をみたす必要がある

先端巨大症および下垂体性巨人症 治療の手引き

治療の目的

原因が下垂体腫瘍による場合には, まず腫瘍自体の除去 (或いは退縮) および腫瘍による周辺正常組織への圧迫を取り除くことによって, GH 分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹病率減少を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに腫瘍周辺正常組織の障害を軽減する。また、分泌障害に陥つた下垂体ホルモンに対してホルモン補充療法を行う。

治療の種類

I. GH分泌過剰の改善：手術療法，薬物療法，放射線療法がある。

1. 手術療法

治療の第一選択は，経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術（Hardy 法）である。合併症などで手術の危険性が高い場合は，薬物療法，放射線療法を行う。術前のオクトレオチド投与により腫瘍縮小が期待されることがある。

2. 薬物療法

手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。

a. プロモクリプチン（ドパミン作動薬）経口投与

メシル酸プロモクリプチンを1日当たり 2.5-15mg，2-3 回に分けて食直後に経口投与する。

b. オクトレオチド（ソマトスタチン誘導体）皮下注射

酢酸オクトレオチド注射薬を，1日当たり 150-300 μ g，2-3 回に分けて皮下投与する。注入ポンプを用いた連続皮下投与も有効である。

欧米ではオクトレオチド徐放製剤（4週間に1回，10-30mgを臀部筋肉内注射）およびGH受容体拮抗剤も使用されている。オクトレオチド徐放製剤は，わが国でも臨床治験が終了し近く臨床応用が期待される。

3. 放射線療法

手術が出来ない場合や手術後コントロール不良で薬物療法により効果がない場合，再発の場合に行う。従来の少量分割照射法はあまり使われず，定位的放射線治療（ラジオサージェリー：ガンマナイフなど）が用いられる。

II. 補充療法

尿崩症や下垂体前葉機能低下症を伴う場合には，それぞれに応じた薬剤による補充を行う（尿崩症および下垂体機能低下症の項：参照）。

III. 合併症に対する治療

以下のような合併症を伴うことが多いので対症的に治療する。

糖尿病，高血圧症，高脂血症，心疾患，変形性関節症，悪性腫瘍（特に大腸癌）

治療効果の判定 (治療基準)

1. コントロール良好 (治療または寛解)

ブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が $1\ \mu\text{g/L}$ 未満, かつ IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内である。臨床的活動性を示す症候(注 1)が全くない。

2. コントロール不十分

ブドウ糖 75g 経口投与後の血中 GH 底値が $1-2.5\ \mu\text{g/L}$ 未満(注 2), IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超える。臨床的活動性を示す症候がない。

3. コントロール不良

ブドウ糖 75g 経口投与後の血中 GH 底値が $2.5\ \mu\text{g/L}$ (注 2)以上, IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超える。臨床的活動性を示す症候がある。

コントロール良好の場合, 現在の治療法を続行, または経過を観察する。

コントロール不十分の場合, 患者の合併症などを評価して, 治療法の変更または追加を考慮する。

コントロール不良の場合, 治療法を変更または追加する。

(注 1)頭痛、発汗、感覚異常 (手根管症候群を含む)、疲労、関節痛の臨床症状が 2 つ以上みられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

(注 2)治療のカットオフ値は $1\ \mu\text{g/L}$ (イムノメトリックアッセイ) に設定する。コントロール不十分の判定に用いた血中 GH 底値 $1-2.5\ \mu\text{g/L}$ 未満の妥当性は、生命予後および合併症による機能予後に関する今後の調査研究で評価されねばならない。

TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き

I 主要症候

- (1) 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少など）を認める。
- (2) び慢性甲状腺腫大を認める。
- (3) 下垂体腫瘍の腫大による症状（頭痛や視野障害）を認める。

II 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず血中TSHは正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH)。
- (2) 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
- (3) 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索によりTSHβないしはTSH染色性を認める。

III 参考事項

- (1) 血中 α サブユニット高値（注1）あるいは α サブユニット/ TSHモル比 >1.0 （注2）
- (2) TRH刺激試験により血中TSHは無～低反応を示す（頂値のTSHは前値の2倍以下となる）例が多い。
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。

（注1）保険未収載。

（注2）閉経後や妊娠中は除く（ゴナドトロピン高値のため）。

IV 除外項目

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

確実例：IのいずれかとIIの全てを満たす症例。

疑診例：IのいずれかとIIの(1), (2)を満たす症例。

下垂体前葉機能低下症の診断と治療の手引き（2003）

概念 下垂体前葉機能低下症は、下垂体前葉から分泌される1) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、2) 甲状腺刺激ホルモン (TSH)、3) ゴナドトロピン (LH、FSH)、4) プロラクチン (PRL)、5) 成長ホルモン (GH) の単独ないし複合的な分泌低下に基づく疾患である。原因は、下垂体自身の障害と下垂体機能を調節する視床下部の障害に大別される。両者が存在することもある。分泌低下したホルモンの種類によって、1) ACTH分泌低下症、2) TSH分泌低下症、3) ゴナドトロピン分泌低下症、4) PRL分泌低下症、5) GH分泌低下症に分けられる。複数の下垂体ホルモン分泌低下が存在する場合には6) 複合下垂体ホルモン分泌低下症とよばれる。なお、これらのホルモンの構造異常、特異的な受容体や作用機序の障害によっても、同様な臨床症状を呈することがある。

下垂体前葉機能低下症は、病歴、身体所見、一般検査成績、画像所見 (CT、MRI など) によって、下記のように病型を分類することができる。

1. 病因による分類
腫瘍、分娩時大出血、炎症、外傷、先天性 (遺伝子異常)、自己免疫性疾患、細胞浸潤、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
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

視床下部性下垂体前葉機能低下症では、血中PRLは正常ないし高値を示す。また、下垂体機能性腫瘍などでは、一部の下垂体前葉ホルモン分泌過剰症と他の下垂体前葉ホルモン低下症が併存することがある。

1. ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き

1-1 ACTH分泌低下症の診断の手引き

- I. 主症候
 1. 全身倦怠感
 2. 易疲労性
 3. 食欲不振
 4. 意識障害 (低血糖や低ナトリウム血症による)
 5. 低血圧
- II. 検査所見
 1. 血中コルチゾールなどの低値。
 2. 尿中遊離コルチゾールなどの排泄低下。
 3. 血中ACTHは高値ではない (注1)。
 4. ACTH分泌刺激試験 (CRH (注2)、インスリン (注3)、メチラポン (注3) 負荷など) に対して、血中ACTHまたはコルチゾールは低反応ないし無反応。
但し、視床下部性ACTH分泌低下症の場合は、CRHの1回または連続投与で正常反応を示すことがある。
 5. 迅速ACTH (コートロシン) 負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示す。
但し、ACTH-Z (コートロシンZ) 連続負荷に対しては増加反応がある。

III. 除外規定

ACTH分泌を低下させる薬剤投与を除く。

[診断の基準]

確実例 I の1項目以上とIIの1~3を満たし、4あるいは4および5を満たす。

IV. 注意点

1. 血中ACTHは25pg/ml以下の低値の場合が多いが、一部の症例では、血中ACTHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性がある。
CRH負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
2. CRH受容体異常によって、血中ACTHの低値と分泌刺激試験での血中ACTHの低反応が認められることがある。
3. 強いストレスによって、嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがある。

1-2 ACTH分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

副腎皮質ホルモンによる補充療法。

II. 治療の実際

特別な理由がない場合はコルチゾールまたは他の糖質ステロイドを経口投与する。投与回数は1日1～2回。1日投与量の2/3を朝、1/3を夕に投与することが望ましい。投与量は体重、自覚症状、生化学検査所見などを基に決定する。血中ACTH濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量（コルチゾールとして1日5～10mg）から開始し、最初は1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（10～30mg）とする。手術、感染、その他のストレス時には、維持量の2～3倍を投与する。甲状腺機能低下を合併する場合には、副腎皮質ホルモン治療を開始後に甲状腺ホルモンを投与する。

治療を急ぐ場合には、コルチゾールを静脈注射する。大手術の際には水溶性ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ注 200～300 mg/日）の持続点滴静注を手術当日から開始する。ショックを伴う急性副腎機能低下を生じた場合には、水溶性ヒドロコルチゾン、生理食塩水、ブドウ糖を静脈内に投与する（例：ソル・コーテフ注 100 mg + 生理食塩水 2～3L + ブドウ糖 50g）。

III. 注意点

1. 感冒による発熱など、日常生活の中でコルチゾールの投与量を増加する必要がある場合に備えて、臨時使用の目的で予備的な処方をして、使用法を明確に指示することが望ましい。
1. 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェックなど経過観察が必要である。

2. TSH分泌低下症の診断と治療の手引き

2-1 TSH分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

1. 耐寒能の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

II. 検査所見

1. 血中TSHは高値ではない（注意1）。
2. TSH分泌刺激試験（TRH負荷など）に対して、血中TSHは低反応ないし無反応。但し、視床下部性の場合には、TRHの1回または連続投与で正常反応を示すことがある（注意1、2）。
3. 血中甲状腺ホルモン（free T4、free T3など）の低値（注意3）。

III. 除外規定

TSH分泌を低下させる薬剤投与を除く。

IV. 注意点

1. 中枢性甲状腺機能低下症の約半数では、血中TSHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性がある。TRH負荷前後の血中freeT3増加率は、原発性甲状腺機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
2. TRH受容体異常によって、血中TSHの低値と分泌刺激試験での血中TSHの低反応が認められることがある（下記6-3の5参照）。
3. 血中free T3が低値、free T4が正常の場合には、low T3 syndromeが疑われる。

[診断の基準]

確実例 I の1項目以上とIIの3項目を満たす。

2-2 TSH分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

甲状腺ホルモンによる補充療法。

II. 治療の実際

特別な理由がない場合は甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシナトリウム、T4製剤）を経口投与する。投与量は血中free T4濃度を正常上限を示す量とする。血中TSH濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量（12.5～25 μ g、分1）から開始し、最初は1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（～2.5 μ g/kg、分1）とする。狭心症、心筋梗塞、不整脈を有する症例の治療に際しては、これらの疾患を増悪させる可能性があるので注意を要する。副腎不全を合併する場合には、副腎皮質ホルモン治療を開始後に甲状腺ホルモン製剤を投与する。とくに高齢者においては、副作用の評価が困難な場合があるので、出来るだけ少量から開始し経過を注意深く観察することが望ましい。

治療を急ぐ場合や、稀ではあるがT4製剤にアレルギー反応を示す場合には、甲状腺ホルモン製剤（リオチロニンナトリウム、T3製剤）を投与する。初回投与量は1日10～25 μ g、分2～3とし、1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（～1 μ g/kg、分2～3）とする。

III. 注意点

- 1 先天性TSH分泌低下症では、生後出来るだけ早期からT4製剤5～10 μ g/体重、分1を経口投与する。生涯にわたって甲状腺機能を維持する必要がある。但し、発育に伴って必要量が変化するので適宜増減する。
- 2 TRH単独欠損症
TSH単独欠損症に準じるが、軽症のことが多い。

3. ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き

3-1 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（LH、FSH）は高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験（LHRH、clomifene、estrogen負荷など）に対して、

血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、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増加反応がある。

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。

3-2. ゴナドトロピン分泌低下症治療の手引き

3-2-1. 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。二次性徴の発現・成熟は性ステロイド補償療法で可能である。妊孕性獲得のための絶対確実な方法は確立していない。妊孕性の獲得のためには、LHRH間欠皮下注射法またはhCG-hMG (FSH)療法を行う。LHRH療法は視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症に有効である。視床下部性床下部性ゴナドトロピン分泌低下症においても、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には有効ではない。治療手技もやや煩雑である。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。

二次性徴の早期発現には、テストステロン補償療法が効果的である。一般的には、まずテストステロン投与によって二次性徴を発現・成熟させ、挙児の希望がある時にhCG-hMG (FSH)療法に切り替える。

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順序で進める。

- 1) エナント酸テストステロン (デポ剤)
50~75mg/回を4週間毎に筋注する。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/回を3~4週間毎に筋注する。数年間続ける。
- 3) 成人量エナント酸テストステロン (デポ剤)
125mg/回を2~3週毎に筋注または250mg/回を3~4週毎に筋注する。

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

- 1) hCG製剤 (ゴナトロピン)：1,500-3,000単位/回、週2回筋注する。
- 2) hMG製剤 (ヒュメゴン)：75-150単位/回、週2回筋注する。またはFSH製剤 (フェルティノームP)：75-150単位/回、週2回皮下注射する。

3. LHRH間欠皮下注射法

LHRH製剤 (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療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値は300ng/dlを越える。血清テストステロンの反応を基にしてゴナトロピン(hCG)投与量を増減する(最高5,000単位/回)。ヒュメゴンは通常75単位で開始する。3年の治療期間で、75%の症例に精子形成が認められる。テストステロンが上昇しても精子形成がない時は、150単位まで増やす。それでも効果がなない時は、投与回数を週3回まで増やす。

III. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時(男子は平均11.5歳)にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン療法、hCG-hMG療法などの性腺ホルモン補充療法は、一般的に急速な二次性徴の成熟を促す。性腺ホルモン補

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後には成長は停止する。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、性腺ホルモン補充療法の開始時の骨年齢による。男子で骨年齢13.7～14歳頃に性腺ホルモン補充療法開始すると、最終身長到達までに5～6 cmの伸びが期待できる。

3-2-2. 成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療

成人女性のゴナドトロピン分泌低下症の治療に際しては、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い。性ステロイドホルモンの補充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、黄体ホルモン剤のみを投与する（ホルムストローム療法）。第2度無月経では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補充療法は、排卵を起こさないが、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。周期的な子宮出血があるので精神的にも好影響がある。

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（ルトラール、プロベラ、ヒスロン、デュファストン等）を2～10mg/日経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。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）のみを経口投与し、引き続き後半期（11日間程度）にエストロゲン剤に加えてプロゲステロン剤を2～10mg/日程度併用経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。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、妊娠を図るために排卵誘発を行う。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。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50～200mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後7日前後に起こることが多い。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、クロミフェンによる排卵率は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で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、卵巢過剰刺激症候群（Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）などの発生頻度が高いので、細心の注意が必要である。最近では排卵誘発に際して、卵巢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製剤（LH含量の少ないFSH製剤も使用される）を1日75～225単位、連日皮下または筋肉内注射する。卵胞が成熟したらhCGを5,000～10,000単位投与して排卵を誘起する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。投与中

は卵胞発育モニタリングを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。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hCG 3,000~5,000単位を2~3日間隔で、2~3回投与して黄体刺激を行う。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%とされる。

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る。ゴナドトロピン療法に他剤を組み合わせることによって、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。hMGの代わりに遺伝子組み替えFSH製剤が治験中である。

3. LHRH間欠投与方法

合成のLHRH製剤（ヒポクライン）をミニポンプを用いて1~2時間毎に間欠的に皮下投与する。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-卵巣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、殆どの場合に単一卵胞発育が起こる。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、排卵率が低いことが問題点である。

4. 特殊例に対する排卵誘発法の注意点

1) 高PRL血症

麦角アルカロイド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PRLの分泌を特異的かつ長時間にわたり抑制する。プロモクリプチンやテルグリドを高PRL血性無排卵症患者に1~5mg/日経口投与すると、血中PRL値の低下に伴い、排卵性周期が回復する。

4. PRL分泌低下症の診断と治療の手引き

4-1. 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1.5 ng/ml 未満であることを確認する。

2. TRH負荷試験

TRH負荷（200~500 μ g 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。

[診断の基準]

確実例 I とII を満たす。

III. 注意点

1. 視床下部性下垂体機能低下症では、血中PRLは正常ないし高値を示す。

4-2. 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。乳汁分泌促進効果が報告されている。

5. GH分泌低下症の診断と治療の手引き

小児期に発症し、成長障害を主症候とするGH分泌不全性低身長症と、成人で代謝異常などを主症候とする成人GH分泌低下症がある。

5-1. GH分泌低下症の診断の手引き

5-1-1. GH分泌低不全性低身長症診断の手引き

I. 主症候

1. 成長障害

身体のつきあいはとれていて、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。

2. 症候性低血糖

乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、GH分泌不全が原因と考えられる低血糖がある。

3. 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。

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（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、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）GHの頂値が10ng/ml以下である。

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）GH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GH濃度が正常値に比べ低値である。

3. 血清（漿）IGF-Iや血清IGFBP-3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]

GH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。

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。

GH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。

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。

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。

[病型分類]

重症GH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GH分泌刺激試験における頂値がすべて5ng/ml以下。

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。

中等症GH分泌不全性低身長症

GH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GH分泌不全性低身長症以外。

注意点

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。
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。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。
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。
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種類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。
5. 次のような状態においては、GH分泌が低反応を示すことがあるので注意する。
 - 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：DDAVPによる治療中に検査する。
 - GH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。
 - 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。
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GH欠損症となっている。

(附2) 遺伝性GH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を示す。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、GH分泌不全を否定できない。

5-1-2. 成人GH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. GH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) GHの頂値が5ng/ml以下である (注4)。
2. GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III. 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GH排泄量が正常値に比べ低値である。

[判定基準]

成人GH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GH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GH分泌刺激試験において基準を満たすもの。

成人GH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GH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GH分泌刺激試験における血清(漿) GHの頂値がすべて 3 ng/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GH分泌刺激試験における血清(漿) GHの頂値が3 ng/ml以下のもの。

中等度成人GH分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

注意事項

1. 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
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。
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。
4. 次のような状態においては、GH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：DDAVP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：可能な限り投薬中止して検査する。

薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -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、抗エストロゲン薬
高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者。

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GH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH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GH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

5-2. GH分泌不全症の治療の手引き

5-2-1. GH分泌不全性低身長症 (GHD) の治療

I. 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。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。低身長や思春期遅発に伴う心理的ケアも重要である。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。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歳頃開始するのが望ましい。1~3歳頃から経過観察して、低身長の程度があまり進行しないものは5~6歳まで待つて精査を行う。しかし、低血糖などの合併症がみられる重症GHDでは、放置する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歳頃から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週当りの投与量が同じでも、毎日投与する方が効果がある。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ずつ増量していく。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°C)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、いずれかを指示する。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。注射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、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、夜寝る前が实际的で、また血中濃度や代謝に与える影響もより生理的である。

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)などの時も、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よいと考えられる。

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ない。他の有害事象として、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ヶ月毎に血液検査、一般生化学検査、甲状腺機能、尿検査を行う。

診察時には、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4 ml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. GHDにおける他のホルモンの補充療法

他の下垂体ホルモンの分泌不全がある場合には、原則的にこれを補償する。

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（チラーヂンS 50～100 μg/日）。経過中に血中遊離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、血中遊離T4が基準値範囲に保っておいたほうがよい。

2. 副腎皮質ホルモン

ACTHの分泌不全を伴う場合はヒドロコチゾンの投与を行うが、本剤はGHの作用を抑制するので、必要最低限の投与にとどめる（分泌不全の程度により、ストレス時に頓用から5～10mg/日）。ストレス時の投与量の増量などの対応策を十分に説明しておくことが重要である。

3. 抗利尿ホルモン

DDAVPを点鼻する。経口投与用製剤も治験中である。

4. ゴナドトロピン分泌不全症を伴った場合の性腺補充療法 ゴナドトロピン分泌低下症の項参照。

5-2-2. 成人GH分泌不全症の治療方針

GHだけでなく、他の欠乏しているホルモンの補償療法が必要である。わが国ではGH治療については治験中である。国際的には、1) 成人GH分泌不全症におけるGH投与量は、GH分泌不全性低身長症（GHD）に用いる投与量の1/2～1/4量の皮下注射で十分であり、2) GH投与によって、精神活動性、血中脂質、体脂肪、骨密度などの改善効果が得られることが明らかにされ 3) 公的な治療として広く認められている。わが国においても、GH治療の適応や投与量についての基準が早急に公認されることが期待される。

6 複合下垂体機能低下症の診断と治療の手引き

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。特殊な複合下垂体機能低下症について追記する。

6-1 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断の手引き

1. リンパ球性下垂体前葉炎の診断

I. 主症候

1. 頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候
2. 疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候

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

I. 主症候

頻尿、多飲、口渇などの尿崩症に特有な症候。

II. 検査所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見。
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。造影剤による均一な造影増強効果。
3. 下垂体または下垂体茎生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像。

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

6-2. 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、腫瘍による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、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瘍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症状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は、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症状がなく下垂体-副腎系の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘍の形態学的変化を経過観察する。
4. 適切なホルモン補充療法。甲状腺ホルモン低下があればT4製剤を補充する。尿崩症があればデスマプレッシンを用いる。

6-3. 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

1. *PIT1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生下時のGH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 を満たす。

疑い例 I および II の2、3、4を満たす。

（注1）GH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

2. *PRO1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

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反応ないし低反応

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 を満たす。

疑い例 I および II の2、3を満たす。

（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、加齢と共に進行する。

（注2）常染色体劣性遺伝形式

3. *LHX3* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

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反応ないし無反応
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 を満たす。

疑い例 I および II の 2、3 を満たす。

(注1) 常染色体劣性遺伝形式

4. *HESX1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症状
3. 性腺機能低下の臨床症状
4. 副腎皮質機能低下の臨床症状

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反応ないし無反応
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。

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。

(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 GH 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。

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

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 の低反応ないし無反応

【診断の基準】

確実例 I および II を満たす。

疑い例 I および II の 2 を満たす。

(注1) 常染色体劣性遺伝形式

Cushing 病の診断と治療の手引き

第1章 診断の手引き

1. 主症候（特異的症候及び非特異的症候のそれぞれいくつかが認められる）

(1) 特異的症候

- ・ 満月様顔貌
- ・ 中心性肥満または水牛様脂肪沈着
- ・ 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1cm 以上）
- ・ 皮膚の菲薄化および皮下溢血
- ・ 近位筋萎縮による筋力低下
- ・ 小児の肥満を伴った成長遅延

(2) 非特異的症候

- ・ 高血圧
- ・ 月経異常
- ・ 座瘡（にきび）
- ・ 多毛
- ・ 浮腫
- ・ 耐糖能異常
- ・ 骨粗鬆症
- ・ 色素沈着
- ・ 精神異常

2. 検査所見

(1) 血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）値が高値～正常。^{注1)}

(2) 尿中遊離コルチゾールまたは 17-OHCS 値が高値～正常。^{注2)}

(1) は必須

1、2を満たす場合スクリーニング検査を行う。

3. スクリーニング検査

(1) 一晩少量(0.5mg, 経口) dexamethasone 抑制試験で翌朝(8:00 - 10:00)の血中コルチゾール値が 5 μ g/dl 以上。

[参考]

(2) 深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 μ g/dl 以上。

(3) DDAVP (4 μ g, 静注) 試験で血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上の反応。

(4) 標準少量 dexamethasone 抑制試験(2mg・分4, 経口, 2日間)で翌朝(8:00 - 10:00)