

特発性大腿骨頭壊死症判定用シート

特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1 X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2 X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)

Stage 3A 圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B 圧潰が3mm以上の時期

Stage 4 明らかな関節症性変化が出現する時期

注1) 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する(正面像で骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)

注2) 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)



Stage 3判定用 圧潰測定ゲージ(1目盛り以上の圧潰はStage 3Bと判定する。)

診断基準 X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 - 1, 2については ① 関節裂隙が狭小化していないこと
 - ② 臼蓋には異常所見がないこと

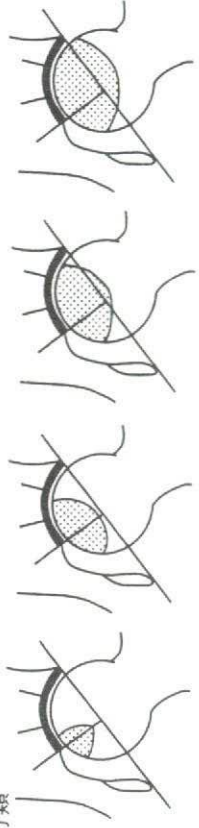
検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域(T1強調像)

判定

確定診断：上記5項目のうち2つ以上を有するもの
除外項目：腫瘍、腫瘍性疾患及び骨端異形成症は除く

病型分類



Type A

Type B

Type C-1

Type C-2

病期分類

- Stage 1 X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期
- Stage 2 X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期
- Stage 3 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)
- Stage 3A 圧潰が3mm未満の時期
- Stage 3B 圧潰が3mm以上の時期
- Stage 4 明らかな関節症性変化が出現する時期

1. バソプレシン (ADH) 分泌異常症

バソプレシンの分泌異常を示す疾患には、バソプレシンの分泌過剰症 (SIADH) とバソ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。

I-1. バソ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. 血漿バソプレシン値：血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バソ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 I) 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. 尿中アリアポリリン-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 $100\text{--}200\text{fmol/mg}$ 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-7 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

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) バソプレシン (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. バソプレシン (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、治療段階であったり、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性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。

表1. バソプレリン分泌過剰症 (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
 - Gaillani-Barré 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
 - 肺腫瘍
 - 気管支喘息
 - 陽圧呼吸
3. ADH 異所性産生腫瘍
 - 肺小細胞癌
 - 膵癌
4. 薬剤
 - ビンクリスチン
 - クロフィブレート
 - アミトリプチン
 - イミプラミン

1-2. バソプレリン分泌過剰症 (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. フロセミドを朝時10~20mg 静脈内に投与し、尿中ナトリウム排泄量に相当する2.5%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. バソプレリン分泌低下症 (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. 血漿バソプレリン濃度：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ソプレリンがそれぞれ①144mEq/Lで15pg/ml以下、②146mEq/Lで2.5pg/ml以下、③148mEq/Lで4pg/ml以下、④150mEq/L以上で6pg/ml以下である。
5. バソプレリ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. 尿中アリアポリン-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4①~④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ソプレリン濃度の上昇を認める。

3. 腎性尿崩症：バソ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ソプレシン濃度の基準値は1.0pg/ml以上となっている。

表2 バソ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性障害
リンパ性慢性漏斗下垂体後葉炎
肝障害
頭蓋圧亢進
奇形腫
下垂体腫瘍
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腫瘍症
結核
膿瘍
脳出血
外傷・手術

2-2. バソプレシン分泌低下症（尿崩症）の治療の手引き

1. デスマオプレシンの点鼻：1回2.5~10μgを朝夕に点鼻する。治療導入後、数日間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) バソ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、デスマオプレシン点鼻量の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。デスマオプレシンの開発が行われ、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

1. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰囊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≥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≥1.6を満たす場合。
- 3) 骨年齢/身長年齢≥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5)、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。下垂体腫瘍からは、LHやFSH以外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、稀発月経等など）

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、射精精巣、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、低いもしくは無反応。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
2. 障害部位による分類
 - 腫瘍、分娩時大出血、炎症、外傷、先天性、特発性など。
 - 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、busserlin acetate (スプレレキユア) 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 のリユープリンがある。

リユープリンの投与量は、原則として 4 週に 1 回 30 μ g/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 μ g/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。

リユープリンは、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。

スプレレキユアによる治療は点鼻法で、1 回の噴霧量 150 μ g を両方の鼻腔に計 300 μ g の投与を、1 日 3~6 回 (900~1,800 μ 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、実際の臨床 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、女児で既に性成熟が Tanner III~IV 度まで進行している場合には、初回投与後 1 週間前後に生殖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 1.3 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、女児の場合治療前に生殖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、治療前に生殖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

1. 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的な方法は、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 間欠皮下注射療法か 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では行えないので、視床下部性の性腺機能低下症のみ有効である。視床下部性であっても下垂体が二次性の萎縮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もので、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、あまり美学的ではない。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) の順に進める。

1) エナント酸テストステロン (デボゾル)

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 (デボゾル)

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 (デボ剤)

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 (ゴナドトロピン): 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ドトロピン(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。治療成績では、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。それでも効果がなければ、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. 注重点

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には、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. 多嚢卵性卵巢症候群およびゴナドトロピン分泌低下症の治療

多嚢卵性卵巢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討し、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消退出血が認められれば第 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消退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ゲン剤を併用投与する (カウプマン療法)。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、プロゲステロゲン製剤 (レトラール、プロペラ、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. カウプマン療法

月経周期の前中期 (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ゲン剤を 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、卵巢過剰刺激症候群 (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 (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 投与して排卵を誘発する。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 により排卵を誘発後、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、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製剤が治療中である。

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、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、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) 多囊卵性卵巣症候群(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に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) 卵巣性無月経

現在、卵巣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、いづ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を補充を行いながら、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うて、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-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 (代謝的な薬剤を挙げる)	1) 抗酸薬剤・制吐剤 (metoclopramide, domperidone, supridine 等)
	2) 降圧剤 (reserpine, α-methyltyrosine 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) 機能的	(1) 腫瘍 (神経鞘腫・肝細胞腫・非機能性腫瘍など)
2) 器質性	(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病など)
	(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) 胸腺疾患 (外傷、火傷、腫瘍など)
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. 薬物服用によるもの	
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) 機能的	bromocriptine または tergicide 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 tergicide) 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。tergicide を用いることもできる。他に、cabergoline (治療中)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べきである。手術による治癒率が高い(90%以上)。ただし、稀な病変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、短時間で薬物を中止し、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 1.5 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。

原発性アルドステロン症

宮森 勇 (金沢大学第二内科)

【診断基準】

1. 自覚症状：筋力低下、脱力感、夜間多尿
2. 理学所見：高血圧
3. 血液・生化学検査所見：
 - 低カリウム血症
 - 代謝性アルカローシス
 - 低レニン血症
 - 血中または尿中アルドステロンの高値
 - 腺腫側副腎静脈血中アルドステロン濃度の高値

3. 画像所見：

- 1) 副腎静脈造影で腫瘍像
- 2) 腹部CTで副腎に腺腫像
- 3) 副腎シンチグラムで患側副腎への集積

4. 鑑別診断：

特発性アルドステロン症
糖質コルチコイド反応性アルドステロン症
偽性アルドステロン症、リドル症候群

【治療指針】

1. 一次医療機関に対する治療および治療の限界
腺腫の摘出が根本的治療法であることを説明する。手術により低カリウム血症による脱力感、筋力低下は完治する。高血圧は大部分の症例で改善するが、本態性高血圧が合併している場合には術後も降圧剤が必要なものもある。手術を拒否する患者やその他の理由で手術が不可能と判断される場合には抗アルドステロン剤であるスピロノラクトンによる内科的治療を選択する。

1) スピロノラクトン 単独治療

スピロノラクトン (アルダクトンAR) 75~150mg/日を投与する。血圧、血清K値を定期的に観察し、投与量を増減する。長期治療により、スピロノラクトンの投与量は減量が可能なことが多い。スピロノラクトン単独で血圧の改善が不十分な場合には本態性高血圧症の合併も考えられるので、スピロノラクトンを増量せず他

の降圧剤を適宜併用する。治療により血清カリウム、血圧は正常化するが、アルドステロンの分泌は正常化しない。治療の中断は病態の再燃をきたす。

2) スピロノラクトンと降圧剤の併用

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 (アダラートR など) はアルドステロン分泌抑制作用や利尿効果を有しているため、原発性アルドステロン症の降圧剤として有効な場合がある。スピロノラクトンで副作用が生ずる症例や降圧効果が不十分な場合にはカルシウム拮抗剤との併用により、スピロノラクトンの減量が可能である。スピロノラクトンの副作用としては女性化乳房がみられる。腎機能障害を伴った例ではスピロノラクトンは禁忌である。カルシウム拮抗剤が無効な症例では利尿降圧剤が併用される。

3) 副腎皮質ステロイド合成酵素阻害剤

トリロスタン (デソバンR) は 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素の阻害剤である。アルドステロンの生成阻害の他コルチゾールの合成も阻害されるので、血清カリウム値、コルチゾール値を観察しながら投与する。初回投与量は240mg/日、維持量は240~480mg/日である。副作用は少ない。

2. 二次、三次医療機関に対する治療指針

アルドステロン産生腺腫による原発性アルドステロン症であることを確認した上で腺腫または患側副腎の摘出による根本的治療を行う。内科的治療を選択する場合は一次医療機関に対する治療指針にした通りである。鑑別診断として特に重要なものは過形成による特発性アルドステロン症である。腺腫の確認は全国集計の結果、C Tスキャン (88%)、副腎シンチグラム (84%)、副腎静脈血中のアルドステロン濃度測定 (92%) が用いられている。() 内は陽性率。原発性アルドステロン症の腺腫はクッシング症候群や褐色細胞腫に比べると腫瘍が小さいので (平均腫瘍径1.8cm) 各手法を参考に局在を確定する。

術前にスピロノラクトン (アルダクトンAR 75~150mg/日、8~10週間) を投与して低カリウム血症や代謝性アルカローシスを是正し、血圧を正常化しておく。低カリウム血症は術中に不整脈を誘発する。体液量は是正は術中、術後の輸液管理をし易くする。術後の数週間は選択的低アルドステロン症が出現することがあり血清カリウム値を繰り返し測定する。高カリウム血症が見られた場合にはフロセミド (ラッシククスR 80~120mg/日) の投与が有効である。

特発性アルドステロン症

宮森 勇 (金沢大学第二内科)

不十分な場合には、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤（アダラートR など）や利尿降圧剤など他の降圧剤を適宜併用する。

(2) 副腎皮質ステロイド合成酵素阻害剤

トリロスタン（デソバンR）は 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素の阻害剤である。アルドステロンの生成阻害の他コルチゾールの合成も阻害されるので、血清カリウム値、コルチゾール値を観察しながら投与する。初回投与量は $240\text{mg}/\text{日}$ 、維持量は $240\sim 480\text{mg}/\text{日}$ である。

(3) アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤

特発性アルドステロン症ではアルドステロンの分泌調節がレニン・アンジオテンシン系の支配を受けていることからACE阻害剤（カプトプリルR など）が投与される。投与量は本態性高血圧の治療に準ずる。

2. 二次、三次医療機関に対する治療指針

特発性アルドステロン症の診断はアルドステロン産生腺腫の除外診断である。CTスキャン、副腎シンチグラフィ、副腎静脈血中のアルドステロン濃度測定などの局所診断の結果を総合的に判断し、副腎腺腫を除外する。特発性アルドステロン症ではアルドステロン分泌がレニン・アンジオテンシン系の支配を受けていることを利用した、立位負荷試験も診断に有用である。また治療経過中にも適宜 CTスキャン、MRIなどの画像診断を行い、腺腫の発見に努める。片側性過形成によるアルドステロン症を除けば、特発性アルドステロン症に対する副腎の手術適応はない。

【診断基準】

1. 自覚症状：筋力低下、脱力感、夜間多尿
2. 理学所見：高血圧
3. 血液・生化学検査所見：
 - 低カリウム血症
 - 代謝性アルカローシス
 - 低レニン血症
 - 血中または尿中アルドステロンの高値
 - 副腎静脈血中アルドステロン濃度の両側高値
 - 立位負荷によるアルドステロンの増加反応
4. 画像所見
 - 1) 副腎静脈造影で腫瘍像が検出されない
 - 2) 腹部CTで副腎に腺腫像が検出されない
 - 3) 副腎シンチグラフィで両側副腎への集積

5. 鑑別診断

アルドステロン産生腺腫による原発性アルドステロン症

糖質コルチコイド反応性アルドステロン症

偽性アルドステロン症、リドル症候群

【治療指針】

1. 一次医療機関に対する治療および治療の限界

アルドステロン産生腺腫を除外した後、薬物療法を開始する。アルドステロン産生腺腫はクッシング症候群や褐色細胞腫に比較して小さいので画像診断で見逃されることがある。薬物療法は抗アルドステロン剤であるスピロラクトンを投与する。これにより低カリウム血症による脱力感、筋力低下は治癒する。高血圧も大部分の症例で改善するが、降圧効果が不十分であれば他の降圧剤を併用する。

アルドステロン産生腺腫に比べ、低カリウム血症、アルドステロン分泌量は軽度であることが多いので、スピロラクトンの投与量も少量で可能である。

(1) スピロラクトン

スピロラクトン（アルダクトンAR） $50\sim 150\text{mg}/\text{日}$ を投与する。血圧、血清K値を定期的に観察し、投与量を増減する。スピロラクトン単独で血圧の改善が

家族性グルココルチコイド抵抗症

名和田 新（九州大学第三内科）

【診断基準】

1. 自覚症状・理学的所見

クッシング症候群の特異的な症状（満月様顔貌、中心性肥満、buffalo humなど）に乏しいか、全くこれを欠いている。重症例では、高血圧、低K血症、ざ瘡、多毛、月経不順をみる。家族内発症または散発性発症

2. 検査所見

内分泌学的にはクッシング病に一致する検査成績を示す。

- ①高コルチゾール血症、高ACTH血症。
- ②血中および尿中遊離コルチゾールの増加。
- ③血中コルチゾール結合蛋白は正常。
- ④血中コルチゾールは少量のデキサメサゾンで抑制されず、大量（4, 8mg）で抑制される。

⑤グルココルチコイド受容体異常の証明

末梢血単核白血球あるいは皮膚線維芽細胞を用いて、以下のようなグルココルチコイド受容体の質的、量的異常が証明される。

- 1) 結合親和性の低下
- 2) 不安定受容体
- 3) DNA結合能の低下（活性化機構の異常）
- 4) 受容体数の減少
- 5) 線維芽細胞におけるデキサメサゾンによるアロマターゼ活性誘導の低下
- 6) デキサメサゾンによるチミジン取り込み抑制の欠如

⑥グルココルチコイド受容体遺伝子異常の証明

3. 鑑別診断：クッシング病、異所性ACTH, CRH産生腫瘍

【治療指針】

遺伝子異常に基づく疾患であり、根本的な治療法はない。グルココルチコイド作用の不足がある場合にはデキサメサゾンの補充が行われるが、症状が軽微な場合にはとくに治療は行われない。

表1 副腎酵素欠損症の病型と臨床像の要約

障害酵素 (蛋白)	病型	障害遺伝子 (染色体 No)	臨床症状	コルチゾール	アルドステロン	副腎 アンドロゲン	その他
P 450 _{C21}	21-OHD	CYP 21 B (6)	塩喪失, 男性化 (SW 型) 単純男性化型 (SV 型)	↓ ↓~	↓ ↑	↑ ↑	
P 450 _{C17}	[17-OHD 17, 20-lyase def	CYP 17 (10) CYP 17 (10)	性腺機能不全症, 高血圧 性腺機能不全症	↓ ~	↓ ~	↓ ↓	DOC ↑
P 450 _{C11}	11-OHD	CYP 11 B 1 (8)	男性化, 高血圧	↓	↓	↑	DOC ↑
3β-HSD	3β-HSD def	3β-HSD, タイプ II 遺伝子 (1)	弱い男性化 (46 XX) 弱い性腺機能低下症 (46 XY)	↓ ↓	↓ ↓	↑ DHEA ↓	
StAR	Lipoid CAH	StAR 遺伝子 (8)	副腎皮質機能不全症 性腺機能不全症	↓	↓	↓	
P 450 _{C18}	[CMO I D CMO II D	CYP 11 B 2 (8) CYP 11 B 2 (8)	塩喪失 塩喪失	~ ~	↓ ↓	~ ~	18-OHC ↓ 18-OHC ↑

21-OHD : 21-hydroxylase deficiency, 17-OHD : 17 α -hydroxylase deficiency, 11-OHD : 11 β -hydroxylase deficiency, GSH : glucocorticoid suppressible hyperaldosteronism, AME : apparent mineralocorticoid excess, CMO : corticosterone methyl oxidase, 3 β -HSD : 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -HSD : 17 β -hydroxysteroid α -hydrogenase, 11 β -HSD : 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, DOC : deoxycorticosterone, 18-OHC : 18-hydroxycorticosterone, DHEA : dehydroepiandrosterone. 上記疾患のうち, Lipoid CAH のみが副腎酵素欠損症に属さない
21-OHD の臨床型としては塩喪失 (SW) 型と単純男性化 (SV) 型といわゆる古典型のほか非古典型 (non-classical form) として思春期女性に多毛, 痤瘡, 月経異常をきたす遅発型 (late-onset form) と無症状の無症候型 (cryptic form) が報告されている。また従来, CMO I 欠損症, CMO II 欠損症として区別されてきた病態はいずれも P 450_{C18} (P 450_{C18}) 欠損症であり, 分子生物学的に前者が完全欠損型, 後者が部分欠損型と判明している (本文参照)。なお, 上記疾患は常染色体優性遺伝形式をとる GSH を除いていずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。

表 2 21-hydroxylase 欠損による先天性副腎皮質過形成症の診断基準

<p>I. 単純男性型 21-hydroxylase 欠損症の診断基準</p> <p>A. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 女性（註1）で、出生時より認める外性器半陰陽 2. 女性（註1）で、進行性男性化現象（陰核肥大進行、恥毛早発、座瘡、変声など）を認める（註2） 3. 男性（註1）で、2次性徴（陰茎肥大、恥毛発生、変声、座瘡の出現のいずれか1つ以上）の早期出現（註3） 4. 身長および骨年齢の異常促進、または骨端早期閉鎖と身長成長早期停止 5. 全身皮膚のびまん性色素沈着、または外性器異常、色素沈着 <p>註1：女性または男性とは genetic sex のことで、染色体分析または性染色質できめる</p> <p>註2：成人してからは無月経を伴うことが多い</p> <p>註3：新生児男児では外性器発育促進を認めることは少ない</p> <p>二次性徴として睾丸肥大は伴わないが、真性思春期早発を併発してきた例では睾丸も肥大する</p> <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿中17-KS、17-KGS、および pregnanetriol（または pregnanetriolone）1日排泄量増加と糖質コルチコイド投与によるその低下（註4） 2. 尿中11-deoxy-17-KGS/11-oxy-17-KGS 比の上昇と糖質コルチコイド投与によるその低下（註4） 3. 血中17α-hydroxyprogesterone（または21-deoxycortisol）の高値と糖質コルチコイド投与によるその低下 <p>註4：新生児期には pregnanetriol、11-deoxy/11-oxy 比の上昇をみないことがある</p> <p>【補強検査所見】</p> <p>血漿 ACTH の高値と糖質コルチコイドによるその抑制</p> <p>C. 除外規定</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血清 Na、K、Cl 値の異常、または塩喪失症状あるもの（塩喪失型診断基準を参照） 2. 未治療時に高血圧を示すもの 3. 真性思春期早発症 4. 経胎盤性、あるいは外因性のホルモンや薬剤の影響によるもの 5. ステロイドホルモン産性腫瘍 	<p>(c) Cの項目のいずれにも該当しない</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 疑い例：A-1～A-4のうち1つ以上とA-5を有し、Cに該当しないもの <hr/> <p>II. 塩喪失型 21-hydroxylase 欠損症の診断基準</p> <p>A. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. } I-Aと同じ 4. 5. 食塩喪失症状（嘔吐、哺乳力微弱、体重減少、下痢、多尿、脱水、末梢循環不全、心不全、ショックなど）を呈する <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. } I-Bと同じ 3. 4. 糖質および鉱質コルチコイドで治療の例では、dexamethasone と 9α-fluorohydrocortisone の補償に置換して、ACTH負荷にて尿中 pregnanetriol、pregnanetriolone、血中 17α-hydroxyprogesterone、21-deoxycortisol のうち1つ以上の著増を認めること 5. 低Na血症 (<135 mEq/l) と高K血症 (>5.5 mEq/l) があり、かつそれらが鉱質コルチコイドで正常化すること（または過去に同所見を認めたことがあったもの） <p>【補強検査所見】</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 血漿ACTH高値と糖質コルチコイドによるその低下 b. 血漿レニン活性高値と鉱質コルチコイドによるその減少 <hr/> <p>【診断基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確実例：次の(a)、(b)および(c)の3項を満足するもの <ol style="list-style-type: none"> (a) Aの6項目のうち1つ以上を有する (b) B-1～B-4のうち1つ以上を有する（補強検査所見 a が加わればより確実） (c) B-5を有する（補強検査所見 b が加わればより確実） 2. 疑い例： <p>次の(a)または(b)のいずれかに該当するもの</p> <ol style="list-style-type: none"> (a) Aの6項目のうち1つ以上を有し、かつB-5を有するもの (b) 家系内に同一疾患（IまたはIIの確実例または疑い例）があり、かつB-5を有するもの <hr/> <p>厚生省心身障害研究、先天性副腎皮質過形成症の臨床的ならびに疫学的研究班</p> <p>責任者：諏訪琢三</p> <p>責任者：五十嵐良雄、加藤精彦、楠 智一、田苗綾子、新美仁男、矢田純一</p>
<p>【診断基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確実例：次の(a)、(b)、及び(c)の3項を満足するもの <ol style="list-style-type: none"> (a) Aの5項目のうち1つ以上を有する (b) Bの3項目のうち1つ以上を有する（補強検査所見が加わればより確実） 	

平成15年 1月24日

特定疾患に関する研究班
主任研究者各位

厚生労働省健康局
疾病対策課長

難病の研究成果に関する調査について（協力依頼）

特定疾患対策の推進につきましては、従来から種々御協力いただき厚く御礼申し上げます。さて、昭和47年に始められた難病対策も平成14年には30年を迎えました。30年の区切りを迎えたのを機に、この30年間の「難病の研究成果に関する調査」を特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：稲葉 裕 順天堂大学医学部教授）が実施することになりました。

つきましては、別添の難病の研究成果に関する調査調査票記入要領に基づき、調査に御協力頂きたくお願い致します。

平成15年 1月24日

主任研究者
調査研究班
先生

厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班
主任研究者 稲葉 裕
分担研究者 永井正規

難病の研究成果に関する調査について（協力依頼）

拝 啓

寒冷の候、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。日頃より特定疾患の疫学に関する研究につきましては、御協力いただき厚く御礼申し上げます。

さて、この度厚生労働省健康局疾病対策課より、本研究班に対して標記の件の調査依頼がありました。特定疾患を対象とする研究班の主任研究者の皆様にご調査票一式を送付させていただきますので、調査票記入要領に基づき、調査に御協力いただきたくお願い申し上げます。複数の研究対象疾患をお持ちの先生には、対象疾患の数だけ調査票を同封しております。

なお、調査に関しましては、分担研究者 永井正規（埼玉医科大学公衆衛生学）が担当致しますので、不明な点等ございましたら、ご連絡下さい。

誠に忙しいところ恐縮ですが、何卒調査にご協力いただきたくお願い申し上げます。

敬 具

同封資料

1. 難病の研究成果に関する調査調査票記入要領
2. 難病の研究成果総括調査票（様式1、添付資料1）
3. 疾患別記述調査票（様式2、添付資料2）
4. 返信用封筒

調査についての問い合わせ先

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学公衆衛生学教室

永井正規、柴崎智美

TEL:049-276-1171

FAX:049-295-9307

難病の研究成果に関する調査
調査票記入要領

1. 調査の目的

平成14年に厚生労働省の難病対策が30年を迎えたのを機に、研究班スタート時と最近の成果を、疾患毎に病因・診断、治療法、予後および患者数について比較し、30年間の難病研究の成果を明らかにする。

2. 調査の内容

(1) 調査対象

特定疾患に関する臨床研究班 37 班 118 疾患

(2) 調査方法

特定疾患の疫学に関する研究班から、特定疾患を対象とする臨床研究班の主任研究者に対して調査票一式（様式1、様式2）と返信用封筒を送付しますので、主任研究者の責任でご回答下さい。

調査票は以下の2種類です。主任研究者をされている研究班で複数の研究対象疾患をお持ちの場合には、疾患毎に調査票をお送りしますので、疾患毎に2種類の調査票にご回答下さい。

1) 難病の研究成果総括調査票（様式1）

添付資料1（「難病20年の歩み」*の該当する疾患の部分）を参考にして、調査票にそってご回答下さい。

2) 疾患別記述調査票（様式2）

添付資料2（「難病20年の歩み」*の該当する疾患の部分）を参考にして、調査票（様式2）をご作成下さい。添付資料2の内容とあまり変更がない場合には、添付資料2に赤字で修正、加筆していただいても結構です。なお、この10年間の研究で解明された成果には下線を引き、余白に（成果）と、この10年間に新しく導入された治療法についても下線を引き、余白に（新）と、ご記入下さい。

また、今回の調査で初めて対象となった疾患については添付資料1、2がありませんが、「難病20年の歩み」*の他の疾患の該当部分の添付資料1、2を、各班に1部添付しますので参考にして下さい。

3. 調査票の提出

平成15年3月15日までに、返信用封筒に、担当される疾患毎の難病の研究成果総括調査票と疾患別記述調査票を同封のうえ、下記宛ご提出下さい。

提出先

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

埼玉医科大学公衆衛生学教室

永井正規

TEL:049-276-1171

FAX:049-295-9307

*：「難病20年の歩み」難病の研究成果に関する調査報告書 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班（班長大野良之） 1994年3月の一部の写し（難病対策20年となった1992年に、今回と同様の難病研究の進捗状況をまとめたものです。）

様式1

難病の研究成果総括調査票

研究班: _____ 疾患: _____

病因、診断基準、根治治療、予後、推計患者の研究班スタート時と現在の状況について、あてはまる記号ひとつに○印を付けて下さい。スタート時については、添付資料1に記載されていますので、ご確認のうえ改めてご回答下さい。また、推計患者数が把握されている場合には、把握された時期、その調査名、推計患者数を括弧の中にご記入下さい。

1. スタート時、病因はどの程度明らかになりましたか。

- a. 不明
- b. 一部解明
- c. ほぼ解明
- d. 全体が解明

2. 10年前、病因はどの程度明らかになりましたか。

- a. 不明
- b. 一部解明
- c. ほぼ解明
- d. 全体が解明

3. 現在、病因はどの程度明らかになっていますか。

- a. 不明
- b. 一部解明
- c. ほぼ解明
- d. 全体が解明

4. スタート時、診断基準はありましたか。

- a. なし
- b. 診断基準はあるが専門医でなければ診断できない
- c. 診断基準があり一般医でも診断可能である

5. 10年前、診断基準はありましたか。

- a. なし
- b. 診断基準はあるが専門医でなければ診断できない
- c. 診断基準があり一般医でも診断可能である

6. 現在、診断基準はありましたか。

- a. なし
- b. 診断基準はあるが専門医でなければ診断できない
- c. 診断基準があり一般医でも診断可能である

7. スタート時、根治治療は確立していましたか。

- a. 未確立である
- b. ある程度確立している
- c. ほぼ確立している

8. 10年前、根治治療は確立していましたか。

- a. 未確立である
- b. ある程度確立している
- c. ほぼ確立している

9. 現在、根治治療は確立していますか。

- a. 未確立である
- b. ある程度確立している
- c. ほぼ確立している

10. 今後、根治治療の可能性はありますか。

- a. なし
- b. あり

11. 10年前、ADL (日常生活動作) の低下を予防するための方法は確立していましたか。

- a. 未確立である
- b. ある程度確立している
- c. 十分確立している

12. 現在、ADL (日常生活動作) の低下を予防するための方法は確立していますか。

- a. 未確立である
- b. ある程度確立している
- c. 十分確立している

13. 10年前に比べて生命予後は改善しましたか。

- a. 不変
- b. 改善

14. 10年前に比べてQOLは改善しましたか。

- a. 不変
- b. 改善

15. 現在、推計患者数は把握されていますか。

- a. 把握していない
- b. 把握している

調査の時期 () 年
 調査の種類 (または調査名) ()
 推計患者数 () 人

16. ご数年の間の患者数の推移について、どの様に考えられますか。

- a. 増加している
- b. 不変である
- c. 減少している

疾患別記述調査票

<疾患名>

< Key word >

<概念と症状>

<疫学統計>

<病因・病態>

<診断>

<予後>

<今後の展望>