

表2. 診断時の主要症候

1 先端巨大症

	N	あり	不明
手足の容積の増大	54	92.6%	1.9%
先端肥大症様顔貌	54	90.7%	1.9%
巨大舌	54	59.3%	14.8%
高身長	54	16.7%	0.0%
睡眠時無呼吸症候群	54	25.9%	35.2%
甲状腺腫	54	27.8%	16.7%
皮膚線維症	54	5.6%	9.3%
乳汁漏出	54	3.7%	7.4%
視力・視野障害	54	11.1%	1.9%
月経異常	28	28.6%	32.1%
性欲低下	54	9.3%	59.3%
咬合不全	54	13.0%	20.4%
手根管症候群	54	16.7%	5.6%
変形性関節症	54	25.9%	22.2%
発汗過多	54	42.6%	0.0%
頭痛	54	33.3%	0.0%
感覚異常	54	11.1%	7.4%
疲労	54	27.8%	5.6%
関節痛	54	31.5%	13.0%

2 プロラクチノーマ

	N	あり	不明
骨粗鬆症	26	3.8%	23.1%
乳汁分泌	26	46.2%	3.8%
視力・視野障害	26	11.5%	0.0%
月経異常	20	90.0%	0.0%
性欲低下	26	11.5%	42.3%
陰萎	26	3.8%	65.4%
不妊	20	30.0%	35.0%
頭痛	26	15.4%	3.8%

3 クッシング病

	N	あり	不明
満月様顔貌	4	75.0%	0.0%
水牛様脂肪沈着	4	75.0%	0.0%
伸展性赤紫色皮膚線条	4	50.0%	0.0%
皮膚菲薄化	4	50.0%	0.0%
皮下出血	4	75.0%	0.0%
座瘡	4	75.0%	0.0%
筋萎縮	4	75.0%	0.0%
体重増加	4	50.0%	0.0%
易感染性	4	0.0%	0.0%
視力・視野障害	4	50.0%	0.0%
月経異常	4	25.0%	50.0%
性欲低下	4	0.0%	25.0%
陰萎	4	0.0%	75.0%
多毛	4	75.0%	0.0%
浮腫	4	50.0%	0.0%
色素沈着	4	25.0%	0.0%
中心性肥満	4	75.0%	0.0%
骨粗鬆症	4	50.0%	0.0%
頭痛	4	75.0%	0.0%
うつ病	4	25.0%	0.0%
うつ病以外の精神障害	4	0.0%	0.0%

登録未完了例があるため、表1とは人数(N)が異なる。

4 下垂体機能低下症

	N	あり	不明
腫瘍	68	70.6%	7.4%
非機能性下垂体腫瘍	68	50.0%	5.9%
頭蓋咽頭腫瘍	68	10.3%	5.9%
神経膠腫	68	0.0%	5.9%
過誤腫	68	0.0%	5.9%
髄膜腫	68	0.0%	5.9%
悪性リンパ腫	68	0.0%	5.9%
白血病浸潤	68	0.0%	5.9%
転移癌	68	0.0%	5.9%
その他の腫瘍	68	2.9%	5.9%
ラクテ囊胞	68	13.2%	8.8%
視床下部・下垂体病変の外科手術後	66	21.2%	9.1%
炎症性・肉芽腫性疾患	67	1.5%	9.0%
ランゲルハンス細胞組織球増加症	67	0.0%	6.0%
サルコイドーシス	67	0.0%	6.0%
Wegener肉芽腫症	67	0.0%	6.0%
結核	67	1.5%	6.0%
梅毒	67	0.0%	6.0%
髄膜炎	67	0.0%	6.0%
下垂体腫瘍	67	0.0%	6.0%
ヘモクロマトーシス	67	0.0%	7.5%
自己免疫性視床下部下垂体炎	67	3.0%	7.5%
リンパ球性下垂体前葉炎	67	1.5%	6.0%
リンパ球性漏斗下垂体後葉炎	67	1.5%	6.0%
外傷	67	0.0%	10.4%
頭蓋底骨折	67	0.0%	6.0%
分娩時外傷	67	0.0%	6.0%
放射線照射	67	13.4%	7.5%
血管病変	68	4.4%	10.3%
シーハン症候群	68	2.9%	5.9%
脳梗塞	68	1.5%	5.9%
動脈瘤	68	0.0%	5.9%
細菌性・無菌性海綿静脈血栓	68	0.0%	5.9%
周産期障害	67	3.0%	10.4%
出生胎位異常	67	3.0%	6.0%
新生児仮死	67	3.0%	6.0%
先天異常	67	0.0%	10.4%
遺伝子異常	67	0.0%	6.0%
septo-optic dysplasia	67	0.0%	6.0%
encephalocele	67	0.0%	6.0%

5 パゾプレシン分泌低下症

	N	あり	不明
口渴	25	88.0%	4.0%
多飲	25	88.0%	4.0%
多尿	25	88.0%	4.0%
原因			
腫瘍	5	80.0%	20.0%
炎症性・肉芽腫性疾患	6	83.3%	16.7%
視床下部・下垂体病変の外科手術後	2	50.0%	50.0%
自己免疫性視床下部下垂体炎	4	75.0%	25.0%
先天異常	2	50.0%	50.0%
特発性	9	88.9%	11.1%
その他	4	75.0%	25.0%

図3. 健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合

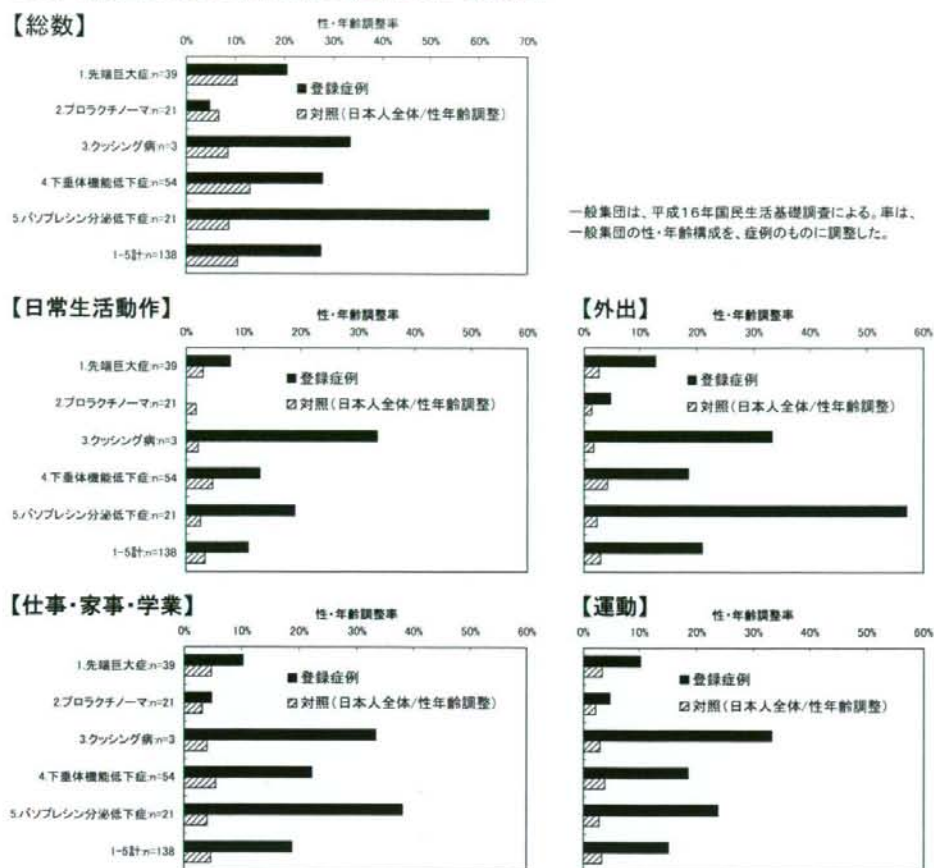
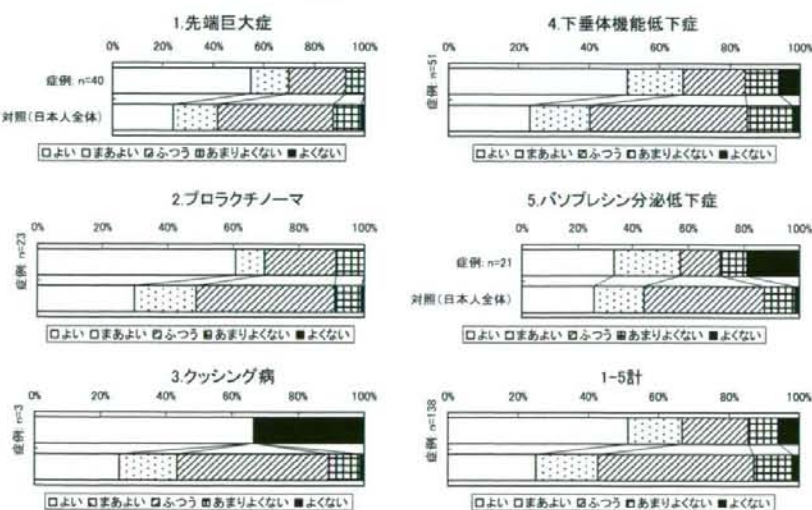


図4. 主観的健康観「現在の健康状態はいかがですか」 (値は性年齢調整値)



V. 間脳下垂体機能異常症の 診断と治療の手引き (平成20年度改訂分)

バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き

バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断と治療の手引き

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き

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

バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き (平成20年度改訂)

A. バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)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、①144mEq/Lで1.5pg/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

1. 原疾患(表1)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。

[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]

中枢性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. 特発性中枢性尿崩症：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. 続発性中枢性尿崩症：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. 家族性中枢性尿崩症：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]

多尿を来す中枢性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1. バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)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
頭蓋咽頭腫
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

B. バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の治療の手引き

1. デスモプレシン点鼻液あるいは点鼻スプレーを用い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. 続発性中枢性尿崩症では、原疾患の治療を進める。特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80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。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 20 年度改訂)

A. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

I. 主症状

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 280mOsm/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 μ 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。

[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 脳梗塞・脳出血 Guillain-Barre 症候群 脳炎
2. 肺疾患	肺炎 肺癌 (バゾプレシン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. バゾプレシン異所性産生腫瘍	肺小細胞癌 膵癌
4. 薬剤	ピンクリスチン クロフィブレート カルバマゼピン アミトリプチン イミプラミン

B. 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当り15~20mlに制限する。
4. 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2.5%食塩水を投与する。その際、橋中心髄鞘崩壊を防止するために1日の血清ナトリウム濃度上昇は10mEq/L以下とする。
5. 異所性バゾプレシン産生腫瘍に原因し、既存の治療で効果不十分な場合に限り、成人にはモザバプタン塩酸塩錠(30mg)を1日1回1錠食後に経口投与する。投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。
6. デメクロサイクリンを1日600~1,200mg経口投与する。
7. 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血圧に注意しながらフロリネフを1日0.1mg経口投与する。

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (平成20年度改訂)

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、ウェスト/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(GH)分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い(注3)、下記の値が得られること(注4)：インスリン負荷、アルギニ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分ごとに測定した血清(血漿)GHの頂値が 3ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法)以下である(注4、5)。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清(血漿)GH頂値が 9ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法)以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値 1.8ng/ml (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法)以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす(注6)。
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値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である(注7)。

[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と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。
GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる(注8)。

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と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(血漿)GHの頂値がすべて1.8ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9ng/ml以下)のもの。血清(血漿)GHの測定は、リコンビナントGHを標準品とするGH測定法による(注6)。
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(血漿)GHの頂値が1.8ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9ng/ml以下)のもの。血清(血漿)GHの測定は、リコンビナントGHを標準品とするGH測定法による(注6)。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

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

- (注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。
- (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) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン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、L-DOPA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、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
- (注5) 従来(平成16年度以前)のGH測定キットを用いた場合、キットによりGH値が異なるので、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定していた。補正式で得られたGH値5ng/mlがリコンビナントGHを標準品とするGH測定法で得られるGH値3ng/mlに相当する。
- (注6) リコンビナントGHを標準品とするGH測定法で得られるGH値9ng/mlおよび1.8ng/mlは、

成長科学協会の補正式で得られるGH値15ng/mlおよび3ng/mlにそれぞれ相当する。

- (注7) 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。
- (注8) 重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清(血漿)GH基準値はまだ定まっていない。
- (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。

成人成長ホルモン分泌不全症の治療の手引き

I. 治療の基本

GHだけでなく、他の欠乏しているホルモンの補充療法が必要である。

治療の目的は、GH分泌不全に起因すると考えられる易疲労感、スタミナ低下、集中力低下などの自覚症状を含めて生活の質(QOL)を改善し、体脂肪量の増加、除脂肪体重の減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を是正することである。GH治療の適応に関して、成人GH分泌不全症と診断された患者のうち重症成人GH分泌不全症の診断基準を満たした患者を当面の対象とする。中等度成人GH分泌不全症患者に対するGH治療の適応については今後の検討課題である。一般的にGH治療においては、糖尿病患者、悪性腫瘍のある患者や妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌とされている。

II. GH治療の実際

毎日就寝前にGHを皮下注射する。GH投与は少量(3 μ g/kg体重/日)から開始し、臨床症状、血中IGF-1値をみながら4週間単位で増量し、副作用がみられず且つ血中IGF-1値が年齢・性別基準範囲内に保たれるように適宜増減する。GH投与上限量は1mg/日とする。GHに対する反応性には個人差が大きいことから、kg体重当たりで調整するより個体当たりで調整する方が良いとする意見もある。

有害事象としてGHの体液貯留作用に関連する手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられるが、その多くは治療継続中に消失する。

治療経過中、定期的に血中IGF-1値を測定し、年齢・性別基準範囲内であることを確認する(注1)。体組成の改善、代謝障害の是正、QOLの改善などGH治療の臨床効果を評価する。

- (注1) 血中IGF-1の測定はGH投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回を目安とする。

Ⅲ. 他のホルモンとの相互作用

GH補充療法を開始した際に他のホルモンとの相互作用があるので注意が必要である。

1. 甲状腺ホルモン

GH投与により中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4補充量の増加をきたすことがある。

2. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモン投与量が増加することがある。

3. エストロゲン

経口エストロゲン製剤では肝でのIGF-I産生を抑制するので貼付型エストロゲン製剤に比べて同一効果を得るのに高用量のGHが必要である。

4. テストステロン

GHがテストステロンの作用を増強させ、特に治療初期に体液貯留作用増強することがある。

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 (平成20年度改訂)

先端巨大症の診断の手引き

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
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. 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)

III. 副症候および参考所見

- 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
- 9) 頭蓋骨および手足の単純X線の異常(注5)

(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 $1 \mu\text{g/L}$ (リコンビナントGHを標準品とするGH測定法)未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中GH値が正常域まで抑制されないことがある。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で血中GH値が増加しないことがある。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中GH濃度が正常値に比べ高値である。

(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血中IGF-Iが高値を示さないことがある。

(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以上を認める。

(附1)ブドウ糖負荷でGHが正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

[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

発育期にあっ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) 先端巨大

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年以上にわたっ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の治療の手引き

I. 治療の目的

原因が下垂体腫瘍による場合には、まず腫瘍自身の除去(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、分泌障害に陥った下垂体ホルモンに対してホルモン補充療法を行う。

II. 治療の種類

1. 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(TSS)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) ソマトスタチン誘導体 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。

酢酸オクトレオチド皮下注製剤を2週間投与して効果および安全性をチェックした後、酢酸オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回、10-40mgを臀部筋肉内注射に切り替えることが出来る。

(b) GH受容体拮抗剤 注射

1日1回ペグビソマント10-30mgを皮下注射する。

(c) 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。高プロラクチン血症を伴う場合、カベルゴリンも有効である(但し、適応は高プロラクチン血症下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)である。1回1mgを上限とし週に1回就寝前に経口投与するが、先端巨大症においては週に2回以上でさらに多い投与量が必要な場合がある)。

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。

2. 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)。

3. 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、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍（特に大腸癌）

4. 治療効果の判定（治癒基準）

1. コントロール良好（治癒または寛解）

ブドウ糖75g経口投与後抑制された血中GH基礎値が $1\mu\text{g/L}$ 未満（注1）、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2）が全くない。

2. コントロール不十分

1および3のいずれにも該当しないもの

3. コントロール不良

ブドウ糖75g経口投与後の血中GH基礎値が $2.5\mu\text{g/L}$ 以上（注1）、かつIGF-1値が年齢・性別基準範囲を超える（注3）。臨床的活動性を示す症候がある。

（注1）コントロール良好（治癒）およびコントロール不十分、不良のカットオフ値は便宜的に $1\mu\text{g/L}$ および $2.5\mu\text{g/L}$ （リコンビナントGHを標準品とするGH測定法）に設定する。無作為に採血した血中GH基礎値が十分に低値の場合（ $1\mu\text{g/L}$ 未満）、ブドウ糖75g経口投与は必ずしも必要でなく、血中GH基礎値を投与後の血中GH基礎値と読み替えることが出来る。薬物治療中の場合もブドウ糖経口投与は必ずしも必要でない。GH受容体拮抗剤で治療中の場合、血中GH値による判定は出来ないため、IGF-1値と臨床的活動性から判定する。

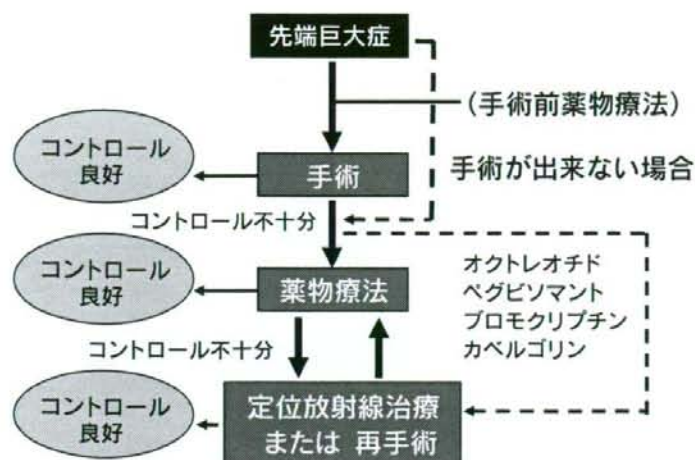
（注2）頭痛（本症に起因すると思われる頭痛（発症時期、頑固さ、酢酸オクトレオチド著効などから判断する）を指す。典型的な血管性頭痛（偏頭痛）や筋緊張性頭痛は除く）、発汗過多、感覚異常（手根管症候群を含む）、関節痛のうち2つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

（注3）IGF-1値は、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している場合には低値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

5. 治療指針

1. 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。
2. 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。
3. コントロール不良の場合、治療法を変更または追加する。

(附)治療の流れ図



年齢、活動性、合併症の程度、腫瘍の大きさと位置、治療の持続性、費用対効果、副作用などを十分に考慮した上で、個々の症例に応じた治療を選択する。

VI. 会 議 記 録

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
間脳下垂体機能障害調査研究班
平成20年度班会議

プログラム・抄録

日時：平成21年1月9日(金) 10:00～15:45
場所：東京医科歯科大学医学部附属病院 B棟16階 第1ゼミナール室
東京都文京区湯島1-5-45

交通：JR 御茶ノ水駅下車 徒歩3分
地下鉄 丸の内線 御茶ノ水駅下車 徒歩1分
地下鉄 千代田線 新御茶ノ水駅下車 徒歩5分

講演時間は各演題12分(うち口演8分、質疑4分)です。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班
班長 大磯ユタカ

開会の辞 (10:00~10:05)

大磯ユタカ

厚生労働省健康局疾患対策課 挨拶 (10:05~10:10)

バゾプレシン分泌異常症 (10:10~10:35)

座長 石川 三衛

1. 視床下部障害にもとづく高ナトリウム(Na)血症の病態解析

浅野智子、齊藤智之、石川三衛

自治医科大学附属さいたま医療センター 内分泌代謝科

2. SIADHの標準治療法の設定に向けた検討 第2報

一橋中心髄鞘崩壊(CPM)回避におけるミノサイクリンの有効性—

相村益久、岩間信太郎、鈴木陽之、有馬 寛、大磯ユタカ

名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

ACTH分泌異常症 (10:35~11:25)

座長 須田 俊宏

3. クッシング病モデルマウスにおけるインスリン抵抗性発症機序の解析

品原正幸、西山 充、岩崎泰正、中山修一、岡崎瑞穂、谷口義典、次田 誠、

田口崇文、寺田典生

高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科

4. レチノイン酸受容体 α がACTH分泌・POMC遺伝子発現に及ぼす影響に関する検討

宇留野晃^{1,2)}、菅原 明²⁾、岩崎泰正³⁾、伊藤貞嘉¹⁾

東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学¹⁾、東北大学大学院医学系研究科

先端再生生命科学²⁾、高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学講座³⁾

5. クルックセルアデノーマと診断されたCushing病患者の臨床病理学的検討

竹井麻生¹⁾、田原重志¹⁾、石井雄道¹⁾、野村竜太郎¹⁾、梶谷華子²⁾、長村義之²⁾、寺本 明¹⁾

日本医科大学 脳神経外科¹⁾、東海大学 基盤診療学系 病理診断学²⁾

6. Cushing病関連診断基準の再評価について

須田俊宏¹⁾、崎原 哲¹⁾、二川原健¹⁾、蔭山和則¹⁾、沖 隆²⁾

弘前大学大学院内分泌代謝内科学¹⁾、浜松医科大学第二内科²⁾