

CLIA法を用いた多嚢胞性卵巣症候群における 高LHの判定基準の設定

研究分担者	苛原 稔	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野
研究協力者	松崎 利也	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野
	岩佐 武	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野
	木内 理世	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科学分野

研究要旨：ゴナドトロピンの測定値には測定系による差異があるため、ゴナドトロピン分泌異常を来す多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断における高LHの判定が時に困難である。今回我々は、化学発光免疫測定法(CLIA法)のアーキテクトを用いた場合の高LHの基準を検討した。正常月経周期女性87例(卵胞期)、PCOS66例、無排卵周期症・第1度無月経27例のLH、FSH濃度をアーキテクトで測定した。正常月経周期女性のLH、LH/FSH比の平均値+1標準偏差を基準値候補とし、診断における感度、特異度を検討して基準値とした。測定値は対数正規分布をとり、LH 7 mIU/ml、LH/FSH比1が基準値候補となった。PCOS診断におけるLH7.0 mIU/ml、LH/FSH比1.0の感度は60.6%、77.3%、特異度は55.6%、66.7%と高く、アーキテクトを用いたPCOSの診断では、LH値 ≥ 7 mIU/mlかつLH/FSH比 ≥ 1 を高LHの基準値として設定した。この基準値を用いることで、国内のアーキテクトを用いる各施設でPCOSの判定が同一になると思われる。

A. 研究目的

間脳下垂体機能異常による女性性腺機能低下症の診断には、血中LH、FSHなどのホルモンの測定が不可欠である。近年、LH、FSHの測定系がRIA法からnon-RIA法へと変遷し、多数のnon-RIA測定系が存在している。しかしながら、測定値は測定系により異なるため、ゴナドトロピン分泌異常を来す各種疾患の診断精度が低下している。したがって、現在国内で用いられている主要な測定系におけるホルモン測定値を検討し、個々の測定系における各種疾患の診断のための基準値の設

定が診断精度の向上に必要である。

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)はLH分泌異常を呈する症候群で、診断にLHおよびLH/FSH比の高値を必要とする。2007年に日本産科婦人科学会が改訂したPCOSの診断基準でも、内分泌検査所見で血中LH値の基礎値高値が重視されている¹⁾。また、この診断基準の付則に、LH高値の判定は、放射性同位元素を用いた測定系であるスパック-Sによる測定の場合はLH ≥ 7 mIU/mlかつLH/FSH比 ≥ 1 と具体的に示されている。更に、他の測定系を用いた測定値の場合はスパックSと

の相関を考慮して判定することと指示されているものの、具体的な値は示されていない。このように、PCOSの診断基準ではLH基礎値の高値が重要だが、現在国内で汎用されているnon-RI法による測定系での判定基準は明確ではなく、各施設で個別に設定しているのが現状である。そこで、PCOSの診断精度の向上のため、現在国内で汎用されている測定系の1つである化学発光免疫測定法(CLIA法)のアーキテクト(アボットジャパン)による高LHの基準値を検討した。

B. 研究方法

正常月経周期女性87例(卵胞期、LH/FSHについては85例)、2007年に日本産科婦人科学会生殖内分泌班が設定した診断基準にて診断したPCOS症例66例(非治療期)、無排卵周期症・第1度無月経症例27例(LH/FSHについては24例)のLH、FSH濃度をアーキテクト(アボットジャパン)で測定した。そして、正常月経周期女性のLHまたはLH/FSH比の測定値の対数正規分布を確認の上、平均値+1標準偏差の値を基準値候補とした。次に、算出した基準値候補を用いてPCOSの診断における感度と特異度をPCOSと無排卵周期症・第1度無月経を対象として検討し、基準値を設定した。

C. 研究結果

アーキテクトで測定した正常月経周期女性のLH測定値の分布は、対数変換で正規分布を示した(図1)。平均値は4.11mIU/mlであり、PCOSのLH基礎値高値の判定に用いる平均値+1標準偏差の値は6.72mIU/mlであった。これより、7.0mIU/mlをLHの基準値候補とした。

また、LH=7.0mIU/mlでの感度はPCOS症

例を対象に検討すると、60.6%となった。特異度はLH=7.0mIU/mlにおいて、無排卵周期症・第1度無月経症例を対象に検討すると、55.6%となった(表1)。

アーキテクトで測定した正常月経周期女性のLH/FSH測定値の分布は、対数変換で正規分布を示した(図2)。LH/FSH測定値の平均値は0.66となった。PCOSのLH基礎値高値の判定に用いる平均値+1標準偏差の値は1.07となり、1.0をLH/FSH比の基準値候補とした。

また、LH/FSH=1.0での感度はPCOS症例を対象に検討すると、77.3%となった。特異度はLH/FSH=1.0において、無排卵周期症・第1度無月経症例を対象に検討すると、66.7%となった(表2)。

このように、LH=7.0およびLH/FSH=1.0を基準値候補とすると、両者の感度、特異度共に高く、アーキテクトを用いた場合のPCOS診断における高LHの基準値として、LH値 \geq 7mIU/mLかつLH/FSH比 \geq 1と設定した。

D. 考察

現在、ホルモンの測定は放射性同位元素を用いない複数の全自動測定系が汎用されているが、測定系間の測定値に相違があるため、各種疾患の診断に支障を来たす場合がある。ゴナドトロピンも例外ではなく、測定系の違いにより施設間で疾患の診断が異なることが問題となっている。PCOSはLH分泌異常を伴うことが多く、診断に際しLH高値の判定は重要である。2007年に日本産科婦人科学会が改訂したPCOSの診断基準でも、内分泌検査所見で血中LH値の基礎値高値は内分泌所見の項目で、男性ホルモンと並び重視され、いずれかの異常が診断に必須である。この診断基準の付則に、LH高値の判定は、放射性

同位元素を用いた測定系であるスパック-Sによる測定の場合は $LH \geq 7\text{mIU/ml}$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1 と具体的に示されている。一方、他の測定系を用いた測定値の場合はスパックSとの相関を考慮して判定することと指示されているのみで、具体的な値は明確ではない。スパックとの相関は、必ずしも全ての測定系で検討されている訳ではなく、特に、 LH/FSH 比の相関は検討報告が少ない。本来は、それぞれの測定系でPCOSの診断に必要な、 $\text{平均値}+1$ 標準偏差の値を算出すべきであるが、 LH/FSH 比も、またLHでもそのような検討がない。

国内におけるLH、FSH測定系は、1990年代にはRIA (IRMA)のスパック-Sが主流であり、 $LH=7$ 、 LH/FSH 比 ≥ 1 がPCOSの診断に用いられていた。しかし、現在はゴナドトロピンの測定系が多数存在し、富士経済のイムノアッセイ市場の統計資料²⁾によると、FSH測定系の国内販売総額は、RIA測定系であるスパックSは2004年から2007年で毎年減少し、メーカーシェアは2007年では全体のわずか2%となり、non RIA測定系が主流となっている。Non RI測定系の内訳をみると、アーキテクトが21%、ケンタウルスが19%、AIAが13%、Accessが13%と、これらの測定系が汎用されている。検査受託会社では、SRL、BML、三菱化学の3社が今回検討したアーキテクトを採用し、ファルコがエクルーシスを採用している。平成20年12月の時点で、全国の大学病院20施設において、LH、FSHの測定にRIAを用いているのは徳島大学病院のみであり、AIAが8施設、エクルーシスが7施設、アーキテクトが3施設、その他2施設と、大半がnon RIA測定系を用いている。これらの、現在汎用されているnonRI測定系等を用いた場合の

PCOSの高LHの判定基準の設定は重要な課題である。

我々は以前、アーキテクト、ケンタウルス、エクルーシスについてスパック-Sとの相関を独自に検討した。その結果、回帰式からスパック-Sの $LH=1$ に相当する値はアーキテクトでは 7mIU/ml 、ケンタウルスでは 8.0mIU/ml 、エクルーシスでは 8.55mIU/ml であり、また、 LH/FSH 比 $=1$ に相当する値はアーキテクトで1、ケンタウルスで1.4、エクルーシスで1.25であることを報告した^{3,4)}。しかしながら、本来は相関からの算出ではなく、正常女性の測定値をもとに、 $\text{平均値}+1$ 標準偏差から基準値を設定すべきである。我々は昨年の研究で、エクルーシスを用いた場合のPCOSの高LHの判定基準を、正常女性の測定値をもとに、 LH 値 $\geq 8.5\text{mIU/mL}$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1.25 と設定した。今回はアーキテクトを用いた場合のPCOSのLH基礎値高値の判定に用いる値を検討した。その結果、 $\text{平均値}+1$ 標準偏差の値はLH、 LH/FSH 比でそれぞれ 6.72mIU/ml 、1.07となった。 LH 値 $\geq 7\text{mIU/mL}$ 、 LH/FSH 比 ≥ 1 を用いて、PCOSと、診断上除外すべき疾患である無排卵周期症・第1度無月経症例とを対象として検討すると、基準値候補は感度、特異度とも整合性があった。これらの検討より、PCOSの診断における高LHの基準値として、アーキテクトを用いて測定を行った場合には、 LH 値 $\geq 7\text{mIU/mL}$ かつ LH/FSH 比 ≥ 1 が妥当であると思われる。これまでの研究で、 $\text{平均値}+1$ 標準偏差で設定されている、スパック、エクルーシスに加え、今回、アーキテクトでも同様の手法で設定したことから、これらの3測定系間では、PCOS診断の差異が少なくなると思われる。

E. 結論

2007年に日本産科婦人科学会が定めた多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断基準では内分泌検査所見で血中LH値の基礎値高値が重視されている。アーキテクトを用いた測定値では、PCOSの診断におけるLH高値の基準値は、LH基礎値 \geq 7mIU/mL、かつLH/FSH比 \geq 1が妥当であり、この基準を用いることで、アーキテクトを用いる施設間のPCOSの診断精度が同一になるとと思われる。

参考文献

- 1) 水沼英樹, 苛原 稔, 久具宏司, 高橋健太郎, 堂地 強, 藤井俊策, 松崎利也: 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度~平成18年度)検討報告. 日本産科婦人科学会雑誌 59:868-888, 2007
- 2) 富士経済イムノアッセイ市場, 2008
- 3) Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, Minakuchi M, Shimizu F, Ogata R, Kiyokawa M, Maegawa M, Yasui T, Kuwahara A, Irahara M Comparison and Problems of Measured Values of LH, FSH, and PRL among Measurement Systems. Endocr J 53:101-109, 2006
- 4) 苛原 稔: 全自動化学発光免疫測定法を原理としたARCHITECTOR アナライザーi2000ORによる下垂体・性腺ホルモン6項目測定法の臨床検討. 産婦人科治療 96:106-114, 2008
- 5) Iwasa T, Matsuzaki T, Tanaka N, Murakami M, Shimizu F, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M Reproducibility of luteinizing hormone hypersecretion in different phases of the menstrual cycle in polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 35:514-519, 2009

表1. PCOSの診断におけるLHの感度と特異度

LH	感度(%)	特異度(%)
6	65.2	51.9
7	60.6	55.6
8	53	66.7
9	47	77.8
10	36.4	77.8
11	28.8	77.8
12	24.2	77.8

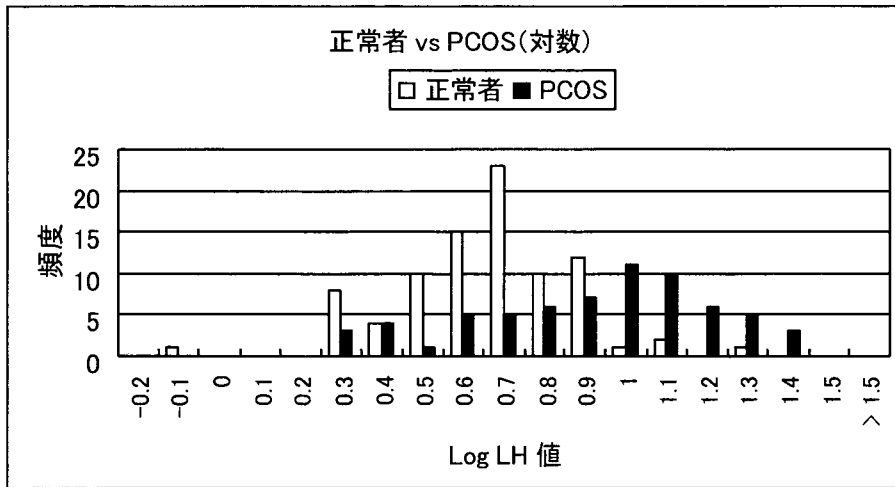
(PCOSと無排卵周期症・第1度無月経の間で検討)

表2. PCOSの診断におけるLH/FSH比の感度と特異度

LH/FSH	感度(%)	特異度(%)
0.8	81.8	41.7
0.85	80.3	50
0.9	80.3	54.2
0.95	77.3	58.3
1	77.3	66.7
1.05	72.7	66.7
1.1	69.7	66.7
1.15	68.2	70.8
1.2	62.1	70.8
1.25	56.1	79.2
1.3	54.5	79.2

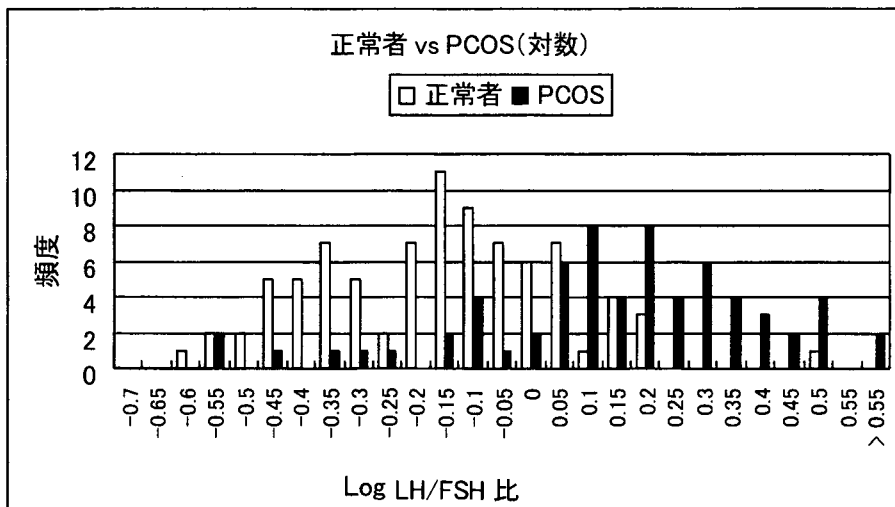
(PCOSと無排卵周期症・第1度無月経の間で検討)

図1. 正常月経周期女性のLH測定値



平均値=4.11 平均値+1SD=6.72

図2. 正常月経周期女性のLH/FSH比測定値



平均値=0.66 平均値+1SD=1.07

間脳下垂体疾患データベースの基本集計

研究分担者	横山 徹爾	国立保健医療科学院人材育成部
研究協力者	置村 康彦	神戸大学大学院保健学研究科病態解析学
	千原 和夫	兵庫県立加古川医療センター

研究要旨：間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症候、合併症、日常生活状況、主観的健康観等を指標とした健康余命についても評価することが望まれる。その結果は臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。2006年度より登録が開始された間脳下垂体疾患データベースには、2009年12月末までの約3年間で、先端巨大症89例、プロラクチノーマ58例、クッシング病12例、下垂体機能低下症123例、バソプレシン分泌低下症38例、計320例が登録された。登録時データの入力完了した症例について基本集計を行い、追跡状況の確認を行った。

A. 研究目的

間脳下垂体機能障害は、適切な管理が行われれば経過が長期に渡るものが多く、患者の生命予後のみならず健康余命、QOLや主観的健康観等に影響する治療法・生活習慣・周囲の支援体制等の要因を明らかにすることは、臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となる。

予後調査は長期間の追跡と多大な労力が必要であり、間脳下垂体疾患の長期予後については国内、国外ともにまだデータが乏しい。わが国では、間脳下垂体機能障害研究班において、末端肥大症および下垂体性巨人症、クッシング病、下垂体前葉機能低下症および前葉ホルモン単独欠損症、甲状腺ホルモン刺激ホルモン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、クッシング症候群、中枢性尿崩症等について後ろ向きの実態調査を行い¹⁾、予後に関連する要因についての検討を行った。しかし、多数の登録症例を、長期間に渡って定期的・継続的に高い追跡率で調査し、病態の変化や生命予後に及ぼす治療等の要因の影響を明らか

にした研究はない。前向きに追跡調査を行うことで、後ろ向き調査では得にくい病態等の経時的な変化を正確に把握することが可能になり、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

間脳下垂体機能障害研究班では、諸外国での追跡研究や過去にわが国で実施された難病に関する予後調査を参考にして、間脳下垂体機能障害の予後調査実施方法について検討を重ね²⁾⁻⁶⁾、2006年度より間脳下垂体疾患データベースの登録を行ってきている。本年度は、2009年12月末までの登録データについて基本集計を行い、追跡状況の確認を行った。

B. 研究方法

(1) 患者の登録方法

本調査は多施設共同の予後調査である。これまでの参加施設は、間脳下垂体機能障害研究班の分担研究者・研究協力者の所属施設および関連施設が中心となっている。対象疾患は、①先端巨大症、②プロラクチノーマ、③クッシング病、④下垂体前葉機能低下症、⑤

バソプレシン分泌低下症の5疾患で、登録する症例は、診断基準に該当する登録期間中の新規診断例と、過去5年間の診断例の全てである。

(2) 診断時調査

診断時点における調査内容は、疾患によって少しずつ異なるが、おおよそ以下の通りである。①患者背景：識別番号、年齢、性別、住所(市区町村)、診断年月、発症推定年月、②症候(有無と程度)、合併症(有無と発症日)、③検査：内分泌検査、画像検査所見など、④治療：外科療法、薬物療法(薬剤名、期間、量)、その他、(6)生活状況(国民生活基礎調査から選んだ5項目)。患者からインフォームド・コンセントを受けた後、識別番号で連結可能匿名化を図り、担当医がオンラインでデータベースに登録する。連結のための対応表は各医療機関に置いて厳重に管理する。

(3) 追跡調査

毎年の追跡調査の項目は、生存状況以外は診断時調査とほぼ同じで、①症候(有無と程度)、合併症(有無と発症日)、②検査：内分泌検査、画像検査所見など、③治療：外科療法、薬物療法(薬剤名、期間、量)、その他、④生活状況(厚生労働省の国民生活基礎調査から選んだ5項目)、⑤生存状況(最終生存確認日または死亡日と死因)である。登録後は、担当医に対して定期的に追跡調査の依頼を行う。

(4) 解析計画

詳細は解析計画として整理した通りであり⁶⁾、以下の内容を予定している。①登録時の基本集計、②登録症例と一般集団との死亡率の比較、③登録症例と一般集団との生活状況の比較、④登録時の状態と予後との関連分析(生命予後、合併症、生活状況)、⑤治療法と症候等の変化との縦断解析。

本年度は、追跡期間がまだ短く縦断的な解析ができないため、追跡状況について確認するとともに、登録時データの入力が完了した症例について①と③の解析を行った。

(5) 倫理面での配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)」⁷⁾に従って研究計画をたて、研究責任者の所属する機関での倫理審査委員会の承認をうけた。その後、各協力医療機関における倫理審査を経てデータベースへの登録が開始されている。研究結果に関しては統計解析の結果のみを示し、個々の研究対象者を特定できる情報が公表されることはない。

C. 研究結果

(1) 登録症例数

2009年12月末現在で、先端巨大症89例、プロラクチノーマ58例、クッシング病12例、下垂体機能低下症123例、バソプレシン分泌低下症38例、計320例が登録された(図1)。性年齢階級別人数は表1および図2の通りである。症例の診断年は2002年以降近年のものほど多いが、推定発症年は明確には分からないものも多い(図3)。

(2) 追跡状況

診断時からの平均経過年数は 3.39 ± 2.54 年(平均 \pm SD)である。診断時を起点とした最大追跡年数の分布を図4に示す。未だ追跡が十分に行われていない症例が多く、今後の確認が必要である。

(3) 診断時症候

診断時調査項目等が未入力のものを除き、それぞれの疾患の診断時症候を集計した結果を図5-1~5-5に示す。

(4) 診断時の生活状況

国民生活基礎調査と同等の質問を用いて調

べた生活状況を、性年齢調整を行ったうえで、一般集団(平成16年国民生活基礎調査)と比較した(図3)。「健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合」は、「日常生活動作」、「外出」、「仕事・家事・学業」、「運動」のいずれも、一般集団よりも高い傾向があった。疾患別に見ると、特にバソプレシン分泌低下症で高い。

主観的健康観(「現在の健康状態はいかがですか」という問いに対して「よい」～「よくない」の5段階評価)に対する回答を、図4に疾患別に示す。やはり、バソプレシン分泌低下症で、「よい」の割合が少ない。

D. 考察

間脳下垂体疾患の予後を前向きに長期間追跡する研究は、わが国では初めてである。登録開始から3年間で320例が登録されたが、疾患別の分析のための追加登録と、縦断的な追跡の継続が必要である。追跡研究では、登録時情報を漏れなく収集することと、毎年の追跡調査を確実に行うことが重要であり、研究の成否にかかってくる。現在までのところ、登録後間もない症例の症候・治療・検査所見の未入力、および追跡データの漏れがかなり残っており、今後、未入力を確認してリマインドのための連絡を徹底する必要があると思われる。

本研究では、患者の生活状況を一般集団と比較するために、厚生労働省の国民生活基礎調査と同等の5つの項目を調べている。これらを用いて、今後生命予後のみならず、健康余命やQOL等に関する評価が可能となることが期待される。「健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合」が一般国民と比べてかなり多く、その傾向は疾患によってやや異なることが明らかになった。主観的健康観は疾患によって異なる特徴があることが示され

た。主観的な健康状態は重要なアウトカムであり、今後、縦断的な追跡におけるその把握と分析が必要である。

E. 結論

間脳下垂体疾患データベースへの症例登録が進められている。今後、毎年の追跡調査を確実にを行い、逐次、集計結果を報告する予定である。長期間の追跡により、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

文 献

- 1) 間脳下垂体機能障害調査研究班. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度総括研究事業報告書, 1994
- 2) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書. pp.91-95.
- 3) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成16年度総括・分担研究報告書. pp.85-89.
- 4) 横山徹爾. 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査法に関する研究. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書. pp.72-74.
- 5) 置村康彦, 他. 間脳下垂体データベースの構築. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成17年度総括・分担研究報告書. pp.107-109.

- 6) 横山徹爾, 他. 間脳下垂体機能障害の長期予後追跡調査の解析計画. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成18年度総括・分担研究報告書. pp.80-83.
- 7) 文部科学省/厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 2002年6月17日(2004年12月28日全部改正).

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 間脳下垂体疾患データベース登録状況

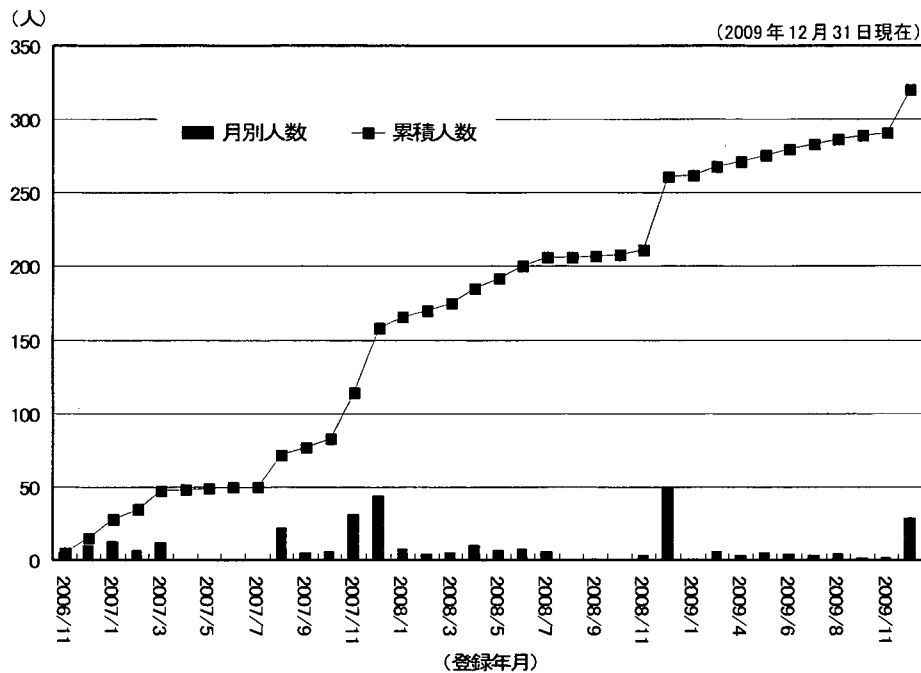


表1. 間脳下垂体疾患データベース疾患別登録数

2009/12/25 現在

		計	年齢階級									
			0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	80+	
1.先端巨大症	男	22	0	3	3	2	4	4	6	0	0	
	女	62	0	1	0	6	11	18	18	8	0	
	計	84	0	4	3	8	15	22	24	8	0	
2.プロラクチノーマ	男	14	0	1	4	3	2	3	1	0	0	
	女	37	0	3	17	10	5	1	1	0	0	
	計	51	0	4	21	13	7	4	2	0	0	
3.クッシング病	男	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	女	10	0	0	2	3	2	1	2	0	0	
	計	12	0	0	3	3	3	1	2	0	0	
4.下垂体機能低下症	男	60	1	3	4	8	6	8	19	9	2	
	女	59	1	5	5	7	8	11	14	8	0	
	計	119	2	8	9	15	14	19	33	17	2	
5.バソプレシン分泌低下症	男	15	0	2	2	4	1	1	1	3	1	
	女	23	0	0	5	6	4	2	3	2	1	
	計	38	0	2	7	10	5	3	4	5	2	
1~5計	男	113	1	9	14	17	14	16	27	12	3	
	女	191	1	9	29	32	30	33	38	18	1	
	計	304	2	18	43	49	44	49	65	30	4	

図2. 登録症例の性年齢分布

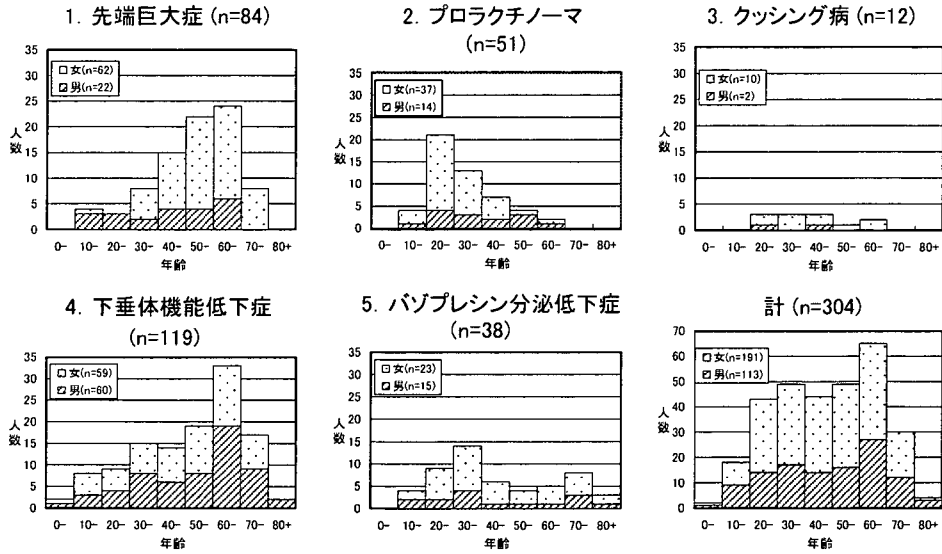


図3. 登録症例の診断年/推定発症年

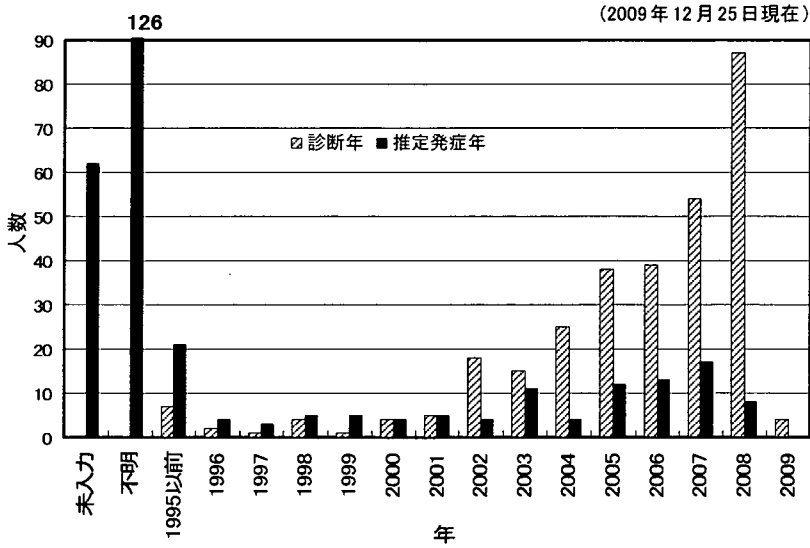


図4. 最長追跡年数

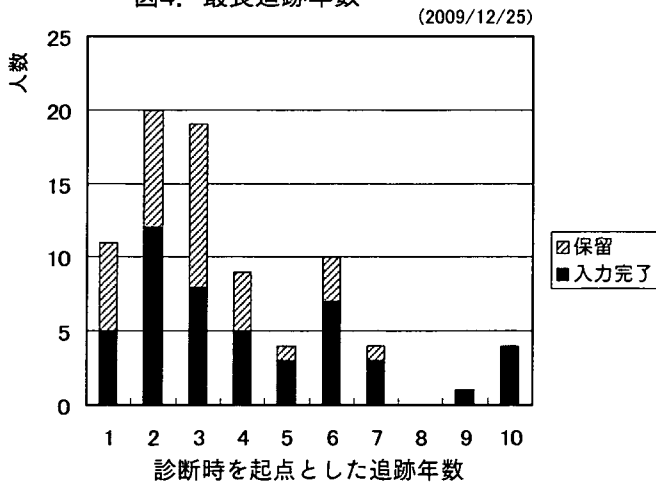


図5-1. 先端巨大症：【診断時の症候】(n=71)

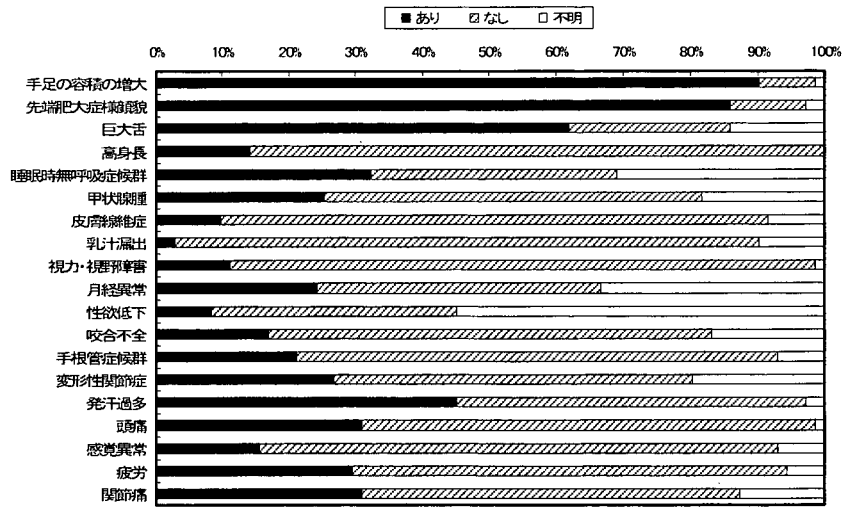


図5-2. プロラクチノーマ：【診断時の症候】(n=42)

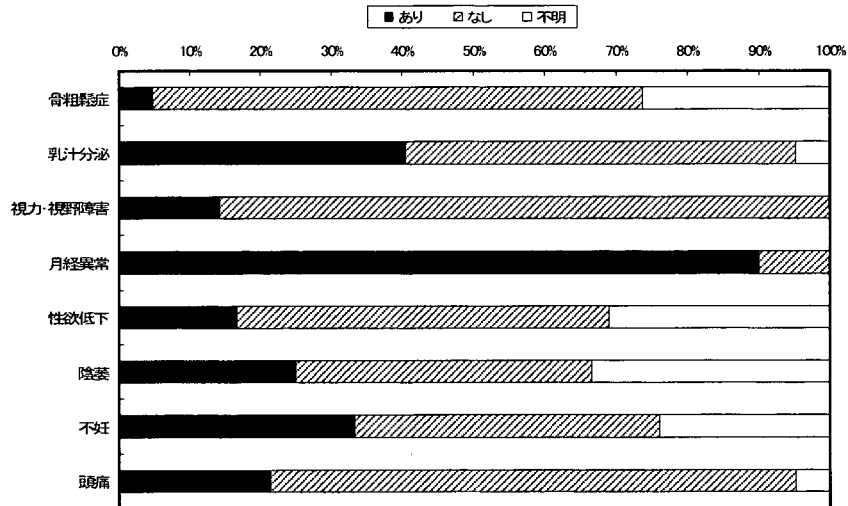


図5-3. クッシング病：【診断時の症候】(n=6)

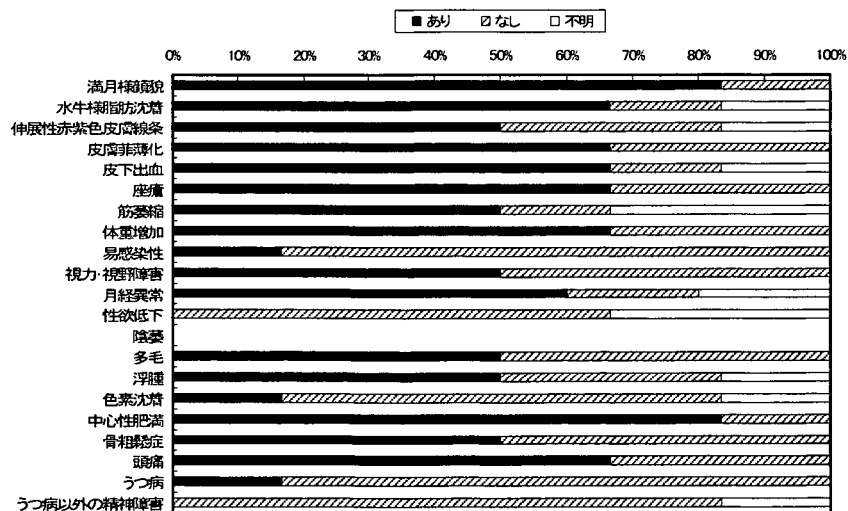


図5-4-1. 下垂体機能低下症(1)：【診断時の症候】(n=87)

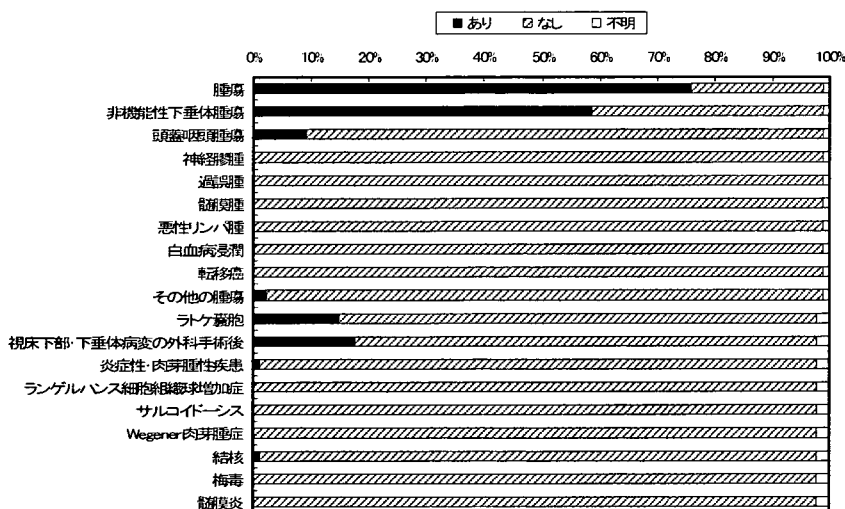


図5-4-2. 下垂体機能低下症(2)：【診断時の症候】(n=86)

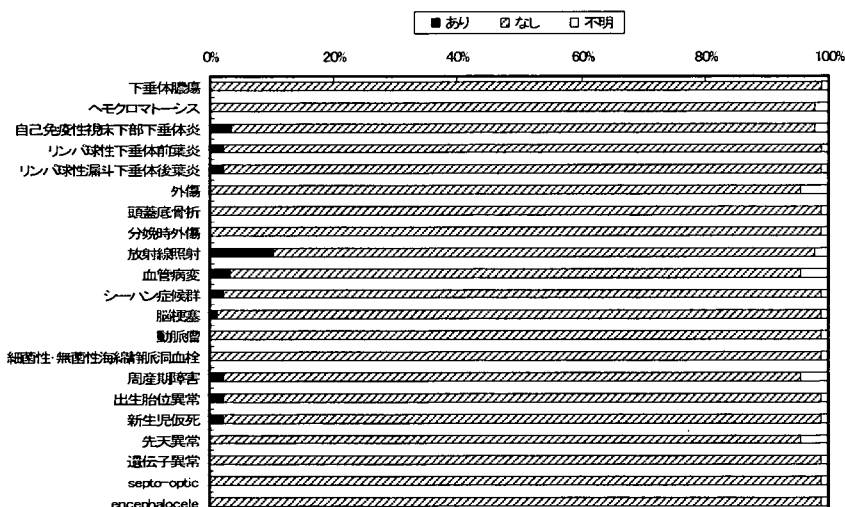


図5-5. バゾプレシン分泌低下症：【診断時の症候】(n=30)

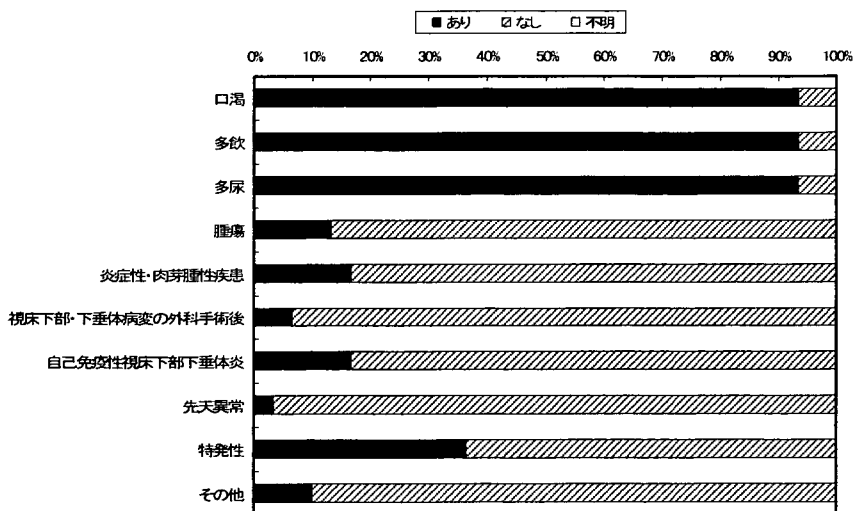


図6. 健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合

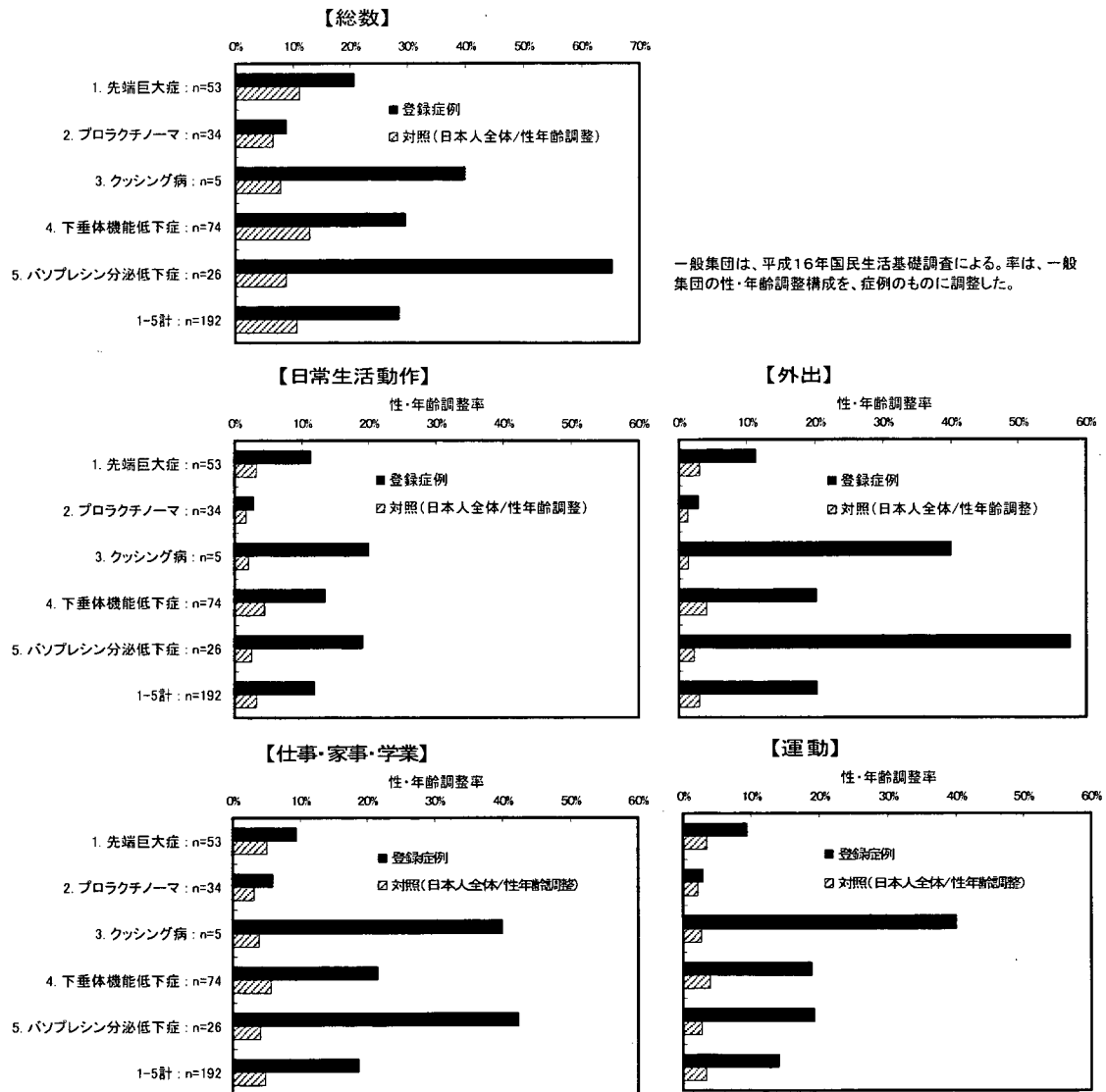
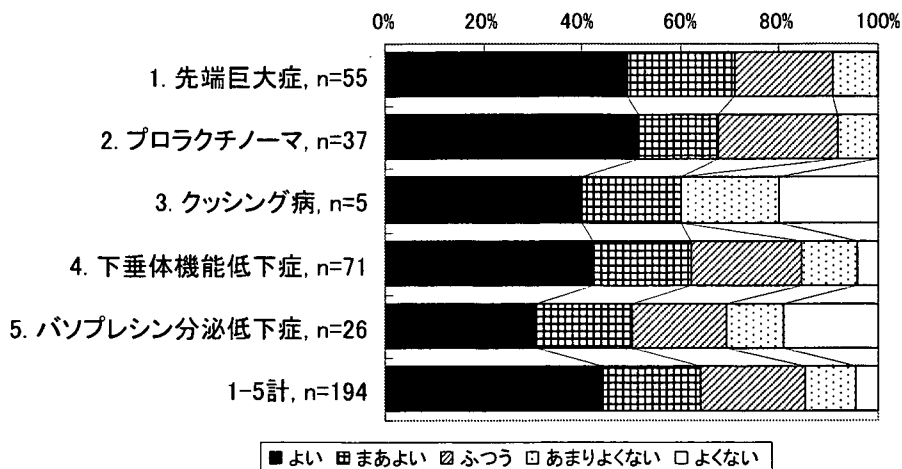


図7. 主観的健康観「現在の健康状態はいかがですか」



V. 間脳下垂体機能異常症の 診断と治療の手引き (平成21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

クッシング病の診断の手引き

サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き

自己免疫性視床下部下垂体炎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

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き

プロラクチン(PRL)分泌過剰症の診断と治療の手引き

TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き

TSH分泌低下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21年度改訂）

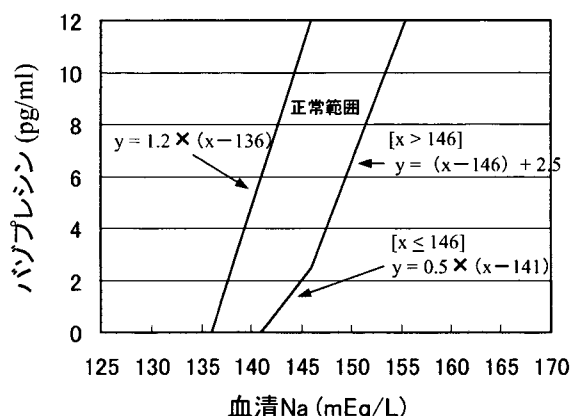
A. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き

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. 血漿バゾプレシン分泌：血漿浸透圧（または血清ナトリウム濃度）に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）時には、健常者の分泌範囲（注1）から逸脱し、血漿浸透圧（血清ナトリウム）高値下においても分泌の低下を認める。



(*作図時の参考のため近似式を示す)

4. バゾプレシン負荷試験（水溶性ピトレスシン5単位皮下注後30分ごとに2時間採尿）で尿量は減少し、尿浸透圧は300mOsm/kg以上に上昇する。
5. 水制限試験（飲水制限後、3%の体重減少で終了）においても尿浸透圧は300mOsm/kgを越えない。ただし、水制限がショック状態を起こすことがあるので、必要な場合のみ実施する。

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]

I と II の少なくとも 1～4 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を視床下部一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、画像上で器質的異常を視床下部一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で血漿バゾプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。
3. 腎性尿崩症：バゾプレシソ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)の病因

-
- ・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
 - 胚細胞腫
 - 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
 - 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
-

注 1. 参考文献：1) 日本内分泌学会誌 62:608-618,1986.

2) 総合臨牀 56(増刊):1572-1578,2007.

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2.5～10 μ g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、基準下限値を下回らないようコントロールし水過剰の出現に注意する。治療開始時には水中毒を避ける目的で原則として2.5 μ g/回から開始する。
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、デスモプレシン点鼻量の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。デスモ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ヵ国で一般的な治療薬として用いられている(本邦未承認)。

* 2010年3月31日改訂

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成21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の症状を呈しやすい。
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：早朝空腹時の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 肺腫瘍 (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 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 腺癌
4. 薬剤	ビクリスチン 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. 1日の総水分摂取量を体重1Kg当り15～20mlに制限する。
3. 食塩を経口的または非経口的に1日200mEq以上投与する。
4. 重症低ナトリウム血症(120 mEq/L以下)で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合はフロセミドを随時10～20mg 静脈内に投与し、尿中ナトリウム排泄量に相当する3%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。

* 2010年3月31日改訂

クッシング病の診断の手引き (平成21年度改訂)

クッシング病の診断の手引き

I. 主症候

(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1 cm以上)

皮膚のひ薄化および皮下溢血

近位筋萎縮による筋力低下

小児における肥満をともなった成長遅延

(2) 非特異的症候

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

上記の(1)特異的症候および(2)非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

II. 検査所見

(1) 血中ACTHとコルチゾール(同時測定)が高値～正常を示す(注1)。

(2) 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す(注2)。

上記のうち(1)は必須である。

上記の1, 2を満たす場合、ACTHの自律性分泌を証明する目的で、3のスクリーニング検査を行う。

III. スクリーニング検査

(1) 一晩少量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に少量(0.5 mg)のデキサメサゾンの内服した翌朝(8-10時)の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上を示す(注3)。

(2) 血中コルチゾール日内変動：複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上を示す。(注4)

(3) DDAVP試験：DDAVP(4 µg)静注後の血中ACTH値が前値の1.5倍以上を示す(注5)。

(4) 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の1.5倍以上を示す。(注6)

(1)は必須で、さらに(2)-(4)のいずれかを満たす場合、ACTH依存性クッシング症候群を考え、異所性ACTH症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。