

IV. 確定診断検査

- (1) CRH試験：ヒト (CRH 100 µg) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- (2) 一晩大量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に大量 (8 mg) のデキサメサゾンを内服した翌朝 (8 - 10 時) の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される (注7)。
- (3) 画像検査：MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を証明する (注8)。
- (4) 選択的静脈洞血サンプリング (海綿静脈洞または下錐体静脈洞)：本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比 (C/P 比) が2以上 (CRH 刺激後は3以上) ならクッシング病、2未満 (CRH 刺激後は3未満) なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い。

[診断基準]

確実例 : 1, 2, 3および4の (1) (2) (3) (4) を満たす

ほぼ確実例 : 1, 2, 3および4の (1) (2) (3) を満たす

疑い例 : 1, 2, 3を満たす

- 注1. 採血は早朝 (8~10時) に、約30分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが、副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。血中コルチゾール測定値に関しては、RIA による測定値に基づいている。
- 注2. 原則として24時間蓄尿した尿検体で測定する。ただし随時尿で行う場合は、早朝尿ないし朝のスポット尿で測定し、クレアチニン補正を行う。
- 注3. 一晩少量デキサメサゾン抑制試験では従来 1~2 mg のデキサメサゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5 mg の少量が採用されている。
- 注4. 複数日に測定して高値を確認することが必要。
- 注5. DDAVP (デスマプレシン) は、検査薬としては保険適応がなされていない。
- 注6. 複数日に測定して高値を確認することが必要。
- 注7. 標準デキサメサゾン抑制試験 (8 mg/日、分4, 経口、2日間) では、2日目の尿中遊離コルチゾールが前値の半分以下に抑制される。
- 注8. 下垂体 MRI 検査での下垂体腫瘍陽性率は 1.5 テスラの MRI では 60 - 80% 程度である。1.5 テスラの MRI で病変が発見できない、または不明確な場合は、3 テスラの MRI で診断することを推奨する。ただしその場合、小さな偶発種 (非責任病巣) が描出される可能性を念頭に置く必要がある。

[参考文献]

- 1) J Clin Endocrinol Metab 93:1526-1540,2008
- 2) Endocrine J. 56 (3) 469-476,2009
- 3) Endocrine J. 56 (7) 897-904,2009

サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き (平成21年度改訂)

サブクリニカルクッシング病の診断の手引き

I. 本疾患の存在を疑う場合

- 1) 画像診断で下垂体腫瘍の存在が疑われる。
- 2) 朝の血中ACTH濃度は正常—高値で、コルチゾール濃度は正常域にある。
- 3) Cushing病に特徴的徴候が欠如している。

【特異的徴候】

- 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

1) と 2) があり、3) を満たす場合は本疾患を疑って以下のスクリーニング検査を行い、ACTHの自律的分泌に依存するコルチゾール分泌の異常を調べる。

II. スクリーニング検査

- 1) 一晩0.5 mg デキサメサゾン抑制試験で、翌朝の血中コルチゾール値が $3\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示す。
- 2) 複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示す。
- 3) DDAVP試験でACTHの奇異反応(前値の1.5倍以上)がみられる。
- 4) 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、施設における正常者平均値の1.5倍以上を示す。

1) は必須で、それ以外に2)–4)の1つ以上を満たせば、ACTHの自律的分泌に依存するコルチゾール分泌異常の証明となる。次いで異所性ACTH症候群との鑑別のため、以下の検査を行う。

III. 確定診断

- 1) 一晩大量(8 mg) デキサメサゾン抑制試験で、翌朝の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される。
- 2) CRH試験でACTHが前値の1.5倍以上に増加する。
- 3) 下垂体腫瘍の存在を証明する。
- 4) 選択的静脈洞血サンプリングで、ACTHのC/P比が基礎値で2以上、CRH刺激後で頂値が

3以上となる。

1)–3)全てを満たせば診断できるが、1つ以上欠ける場合、または精度を上げるには4)が必要となる。4)を満たさなければ異所性ACTH症候群を考える。

IV. 診断基準

確実例 : I、IIおよびIIIの1)–4)を満たす。

ほぼ確実例 : I、IIおよびIIIの1)–3)を満たす。

疑い例 : I、IIを満たす。

附記1. DDAVPは検査薬として保険未承認である。

附記2. 抑うつ状態やアルコール依存症における偽性Cushing症候群の鑑別に注意する必要がある。

附記3. 2を満たさず、病理検査で下垂体腫瘍にACTH関連蛋白またはPOMC mRNAの存在が証明された場合、silent corticotroph adenomaと呼ぶ。

附記4. 下垂体macroadenomaの場合や、血中にbig ACTHが多量に出ている場合は、CRHやデキサメサゾンに反応しないことがある。

[参考文献]

1) Endocrine J. 56 (3) 469-476.

2) Endocrine J. 56 (7) 897-904.

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き (平成21年度改訂)

原因が明らかでない下垂体機能障害の1つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。前葉が病変の主座であるリンパ球性下垂体前葉炎、下垂体茎・後葉が病変の主座であるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎に大別される。病変が両者に及ぶ場合、リンパ球性汎下垂体炎と呼ばれるが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。最近、IgG4関連全身性疾患に伴う漏斗下垂体病変が報告され、その発症機序が注目される。

1. リンパ球性下垂体前葉炎(典型例)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・病理所見

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を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。
3. 下垂体の生検で、前葉に下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める(注1)。

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. プロラクチンの上昇が1/3の症例に認められる。
3. 他の自己免疫疾患(慢性甲状腺炎など)の合併例が比較的多い。
4. 抗下垂体抗体を認める例がある。
5. 長期経過例ではトルコ鞍空洞症(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)下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

(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. ラトケ嚢胞
4. 炎症性肉芽腫(結核、真菌症など)
5. 全身性肉芽腫疾患(サルコイドーシスなど)
6. 胚細胞腫

2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎(典型例)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・病理所見

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。
造影剤による強い造影増強効果。
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。
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)。

(注)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. 副鼻腔炎、海綿静脈洞炎など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及(傍鞍部非特異的慢性炎症)

3. リンパ球性汎下垂体炎の診断

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍および下垂体機能低下症に類似の症候
2. 尿崩症に特有な症候

II. 検査・病理所見

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. 中枢性尿崩症に合致する検査所見(仮面尿崩症の場合がある)
3. 画像検査で下垂体の腫大と下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。
4. 下垂体または下垂体茎の生検で、下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症を認める(注1)。

III. 参考所見

1. 高プロラクチン血症を認めることがある。
2. 視床下部性と下垂体性下垂体機能低下症が混在する場合がある。

[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) 下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

(注2) 経過観察中に以下の疾患の鑑別に注意を要する。

1. 下垂体腺腫
2. 頭蓋咽頭腫
3. 胚細胞腫
4. ラトケ嚢胞
5. 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)
6. 炎症性肉芽腫(結核、真菌症など)
7. 下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及

参考：IgG4関連漏斗下垂体炎(病変)

診断基準はまだ確定していないが、次のような所見を示す症例においては、IgG4関連全身性疾患に伴う漏斗下垂体炎(病変)を疑う。

1. IgG4関連全身性疾患、あるいは多巣性繊維硬化症(Multifocal Fibrosclerosis)を伴い、視

床下部下垂体病変が疑わしい例

2. 下垂体・下垂体茎の生検で、炎症性偽腫瘍の病理組織像および多くのIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める例

今までの報告では、中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症、下垂体・下垂体茎腫大を認め、ステロイドによく反応する。ステロイド補充前に血清IgGおよびIgG4濃度を測定することが望ましい。

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が、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。
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瘤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シンを用いる。
5. リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。

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21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(附表)。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

(附表)

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

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患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。

① 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。

② 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。

③ ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸ブロモクリプチンを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。カベルゴリンも有効であるとの報告がある(但し、保険適応は高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)であり、1回1mgを上限とし週に1回就寝前に経口投与する。先端巨大症で有効であるとする報告では週に2回以上でさらに多い投与量が使用されている)。

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(ガンマナイフ、サイバーナイフなど)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（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底値が $2.5\mu\text{g/L}$ 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（治療）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底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。

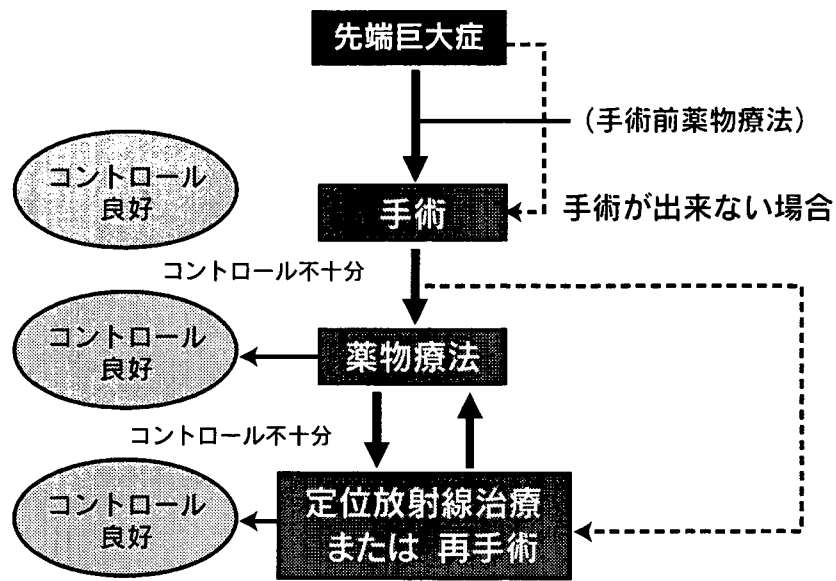
5. 治療指針

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、腫瘍の大きさや位置、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。

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21年度改訂)

(この手引きは18歳以上で用いる)

成人成長ホルモン(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3 ng/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9 ng/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1.8 ng/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 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/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 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/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) クモ膜下出血や重症頭部外傷を含む頭蓋内の器質性障害、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 5 ng/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 3 ng/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 9 ng/mlおよび1.8 ng/mlは、成長科学協会の補正式で得られるGH値 15 ng/mlおよび 3 ng/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。

(附3) 18歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に、本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

成人成長ホルモン(GH)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。高齢者ではより少量から開始し、注意深く用量を調整する。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。

プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引き (平成21年度改訂)

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 (測定法により30ng/ml) 以上を確認する。

III. 参考所見

1. 薬剤服用

表1の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. 原発性甲状腺機能低下症

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1の5)を検討する。

該当なければ視床下部の機能性異常と診断する。

2) 異常あり

視床下部・下垂体茎病変

表1の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値がおおむね相関する。)

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1. 高PRL血症をきたす病態

-
1. 薬物服用(代表的な薬剤を挙げる)
 - 1) 抗潰瘍剤・制吐剤 (metoclopramide, domperidone, sulpiride 等)
 - 2) 降圧剤 (reserpine, α -methyldopa 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) 機能性
 - 2) 器質性
 - (1) 腫瘍 (頭蓋咽頭腫・胚細胞腫・非機能性腫瘍など)
 - (2) 炎症 肉芽腫 (下垂体炎・サルコイドーシス・ランゲルハンス細胞組織球症など)
 - (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. 稀な病気
 - 1) 異所性PRL産生腫瘍
 - 2) 慢性腎不全
 - 3) 胸壁疾患 (外傷、火傷、湿疹など)
 - 4) マクロプロラクチン血症 (臨床症状を欠く)
-

プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き

原因となる病態によって治療方針は異なる。

1. 薬剤服用によるもの
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) 機能性
cabergoline, bromocriptine または terguride 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) プロラクチン (PRL) 産生腺腫 (prolactinoma)
薬物療法 (cabergoline, bromocriptine または terguride) が基本である。場合に応じて手術を要する。
 - 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]

PRL産生腺腫(prolactinoma)の治療について

1. ドパミンアゴニストによる薬物療法が第一選択である。Cabergolineやbromocriptineあるいはtergurideが用いられる。
2. 手術は、薬物療法に抵抗する場合、あるいは副作用などで服薬できない場合に適応となる。
3. Macroprolactinomaの場合、薬物療法により、髄液鼻漏(髄膜炎)をきたす可能性があること、妊娠中(薬物療法中断中)に腫瘍の急性増悪を来す可能性があることに注意を要する。
4. Microprolactinomaの場合、熟達した脳神経外科医が手術すれば治癒する可能性が十分あることを治療の選択肢として説明する。