

他の疾患については尿崩症、先端巨大症、クッシング病の順に71人中それぞれ1人ずつ(2.8%)、101人中1人と5人(5.9%)、25人中2人と1人(12%)であった。ついで「社会活動」に関しては、下垂体機能低下症とクッシング病で「在宅療養」以下の項目の頻度が高く、「日常生活」においてもこれら2つの疾患において「やや不自由」以下の項目の占める割合が高く、QOLの低下が示唆された(図6)。加療状況であるが、各症例群のほとんどで通院が必要であり、その頻度としては1ヶ月に一度が最も多かった。

#### D. 考察

間脳下垂体疾患患者510名に対して患者背景、治療、合併症および生活状況に関して臨床個人調査票をもとに解析した。今回明らかになったこととして、1)発症から数十年を経過している患者や80歳を超える高齢者患者が存在すること、2)生命維持に不可欠なACTHおよびTSH、そして生活の質(QOL)を著しく損なうADHの障害に対してはほとんどの症例で補充がなされていたことと年齢への考慮が必要であるが性腺ホルモン補充が50%以下にとどまっているのに対し、比較的新しい治療法である成人におけるGH補充療法が当該ホルモン障害患者の3割に達していたこと、3)先端巨大症に対する治療について18種と多様性を認めたこと、4)尿崩症を除く3疾患については、糖尿病を含む耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症といったいわゆる生活習慣病の合併が多いことが再確認されたこと、5)一般人口との比較は必要であるが、今回対象とした4疾患では下垂体機能低下症とクッシング病でQOLがより障害されていた、ことが挙げられる。

間脳下垂体疾患患者の生命予後に関して

は欧米より複数の報告がある<sup>1)</sup>。予後を判定する一つの指標として標準化死亡率(SMR; standardized mortality rate)があるが、下垂体機能低下症に関しては、対象となる患者が少なく、原因および原因疾患に対する治療の有無ならびにその方法(手術や放射線療法など)、障害ホルモン数や障害の程度が一定でないこと、補充ホルモンの種類およびその量が症例によって異なることから、その解釈に注意を要する。報告者によりSMRは異なり、原因は明らかではないが男性に比し女性に高値の傾向を認める(SMR 男性;0.83~3.36、女性1.97~4.54)。また若年時に診断された症例のほうがハザード比は高いようである。尿崩症に関しては生命予後に関する報告は見いだせなかったが、先端巨大症については、最近の治療の進歩を反映してか、SMRは低下傾向にあり(2000年以前の報告;1.28~3.3、2000年以降の報告;1.16~2.14)、GHが2.5 ng/mL未満またはIGF-1が正常化した際にはSMRは基準人口と有意な差を認めないと報告されている<sup>2)</sup>。クッシング病については、全症例を対象にした場合にはSMRは2.39~3.8と報告されているが、治癒例、非治癒例に分類した際には、治癒例SMRは1.7~1.8、非治癒例SMRは4.38~11.5と非治癒例でSMRは格段に高値を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。

下垂体機能低下症における障害ホルモンの比率(同補充率)については、ACTH、TSH、LH/FSH、GH、ADH、PRLの順で頻度が高く、81.5%(100%)、76.0%(99.5%)、54.3%(44.2%)、45.6%(31.3%)、33.4%(94.8%)、19.9%(0%)であった。欧米からの報告では、ACTH、TSH、LH/FSH、GH、ADHの順に障害ホルモン比率(同補充率)はおのおの41~94%(96.2~100%)、40

～79 % (86.2～100 %)、39.2～65.8 % (67～83.4 %)、9.7～95 % (24～49.8 %)、4～20.7% (92.9～100%)との報告1)があり、今回の結果ではADHの障害頻度が若干高値であること、性腺ホルモンの補充率が低いこと以外は同様の結果であった。先端巨大症の治療については、計18種類の治療パターンがあげられ、記載のあった108例中手術施行例が93例であった。手術施行例のうち手術単独例が25例、残りの68例で12種類におよぶ治療が施行されており、手術により完治に至らなかった場合の追加治療選択の困難さ、そして本研究班で示されている追加治療に対する指針の更なる啓蒙が必要と考えられた。

生活状況に関しては、「社会活動」について、下垂体機能低下症とクッシング病で「在宅療養」以下の項目の頻度が高く、「日常生活」においてもこれら疾患において「やや不自由」以下の項目の占める割合が高く、QOLの低下を来す頻度が他疾患に比し高いことが示唆された。その理由として、両疾患とも動脈硬化性疾患(脳梗塞や心筋梗塞)が合併しやすいことに加え、下垂体機能低下症患者には幼少時に発症した脳腫瘍等の器質的疾患により本症に陥り成人に達した症例が含まれており、それら患者の一部では知能障害や運動障害をとまなうこと、クッシング病では骨粗しょう症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死により生活の質が著しく低下することなどが考えられた。

## E. 結論

間脳下垂体疾患患者510名に対して患者背景、治療、合併症および生活状況に関して解析した。当該患者に対する生活の質を含めた最善の治療の選択決定には全国規模の長期にわたる症例の蓄積が必要と考えられた。

## F. 引用文献

- 1) Sherlock M et al. *Endocri Rev* (2010) 31:301-342
- 2) Holdaway IM et al. *Eur J Endocrinol* (2008) 159:89-95

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

- 1) Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, Miyoshi H, Wada N, Tajima T, Terauchi Y, Yoshioka N, Koike T. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2010 72 (2) :272-6.
- 2) Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity. Miyoshi H, Souza SC, Endo M, Sawada T, Perfield JW 2nd, Shimizu C, Stancheva Z, Nagai S, Strissel KJ, Yoshioka N, Obin MS, Koike T, Greenberg AS. *J Lipid Res*. 2010 51 (5) :975-82.
- 3) Levels of Transferrin in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Sarcoidosis. Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Hattori T, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. *Lung*. 2010 188 (2) :151-7
- 4) Impact of free-living amoebae on presence of *Parachlamydia acanthamoebae* in the hospital environment and its survival in vitro without requirement for amoebae. Fukumoto T, Matsuo J, Hayashi M, Oguri S, Nakamura S, Mizutani Y, Yao T, Akizawa K, Suzuki H, Shimizu C, Matsuno K, Yamaguchi H. *J Clin Microbiol*. 2010 48 (9) :3360-5.

- 5) The role of atopy in the clinical course of pulmonary sarcoidosis in the Japanese population. Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. Allergy Asthma Proc. 2010 31 (3) :238-43.
- 6) Mutation analysis of the SDHB and SDHD genes in pheochromocytomas and paragangliomas: identification of a novel nonsense mutation (Q168X) in the SDHB gene. Oishi Y, Nagai S, Yoshida M, Fujisawa SI, Sazawa A, Shinohara N, Nonomura K, Matsuno K, Shimizu C. Endocri J. 2010 57 (8) :745-50.
- 7) Identification and functional analysis of novel calcium-sensing receptor gene mutation in familial hypocalciuric hypercalcemia. Nanjo K, Nagai S, Shimizu C, Tajima T, Kondo T, Miyoshi H, Yoshioka N, Koike T. Endocri J. 2010 57 (9) :787-92.
- 8) Perilipin overexpression in white adipose tissue induces a brown fat-like phenotype. Sawada T, Miyoshi H, Shimada K, Suzuki A, Okamatsu-Ogura Y, Perfield JW 2nd, Kondo T, Nagai S, Shimizu C, Yoshioka N, Greenberg AS, Kimura K, Koike T. PLoS One. 2010 5 (11) :e14006.
- 9) Ciliates promote the transfer of the gene encoding the extended-spectrum {beta}-lactamase CTX-M-27 between Escherichia coli strains. Oguri S, Matsuo J, Hayashi Y, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, Mizutani Y, Yao T, Akizawa K, Suzuki H, Shimizu C, Matsuno K, Kamiya S, Yamaguchi H. J Antimicrob Chemother. 2010 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 10) Ciliates rapidly enhance frequency of conjugation between Escherichia coli strains through bacterial accumulation in vesicles. Matsuo J, Oguri S, Nakamura S, Hanawa T, Fukumoto T, Hayashi Y, Kawaguchi K, Mizutani M, Yao T, Akizawa K, Suzuki H, Shimizu C, Matsuno K, Kamiya S, Yamaguchi H. Research in microbiology 2010 in press
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1. 病因(下垂体機能低下症)

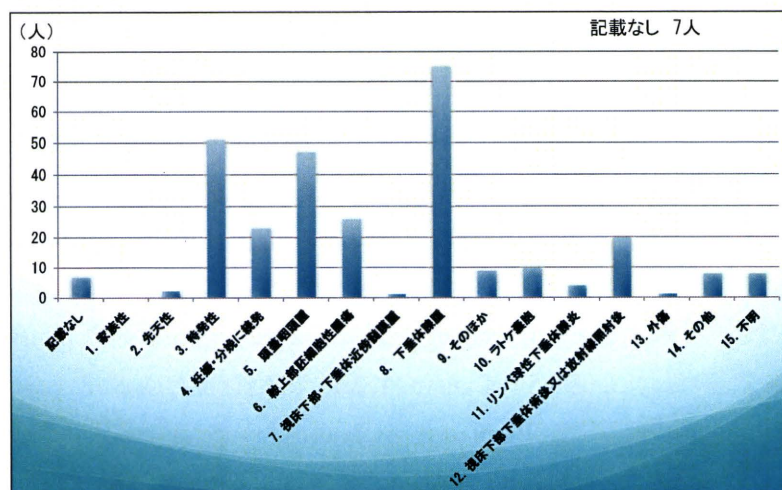


図2. 治療(先端巨大症)

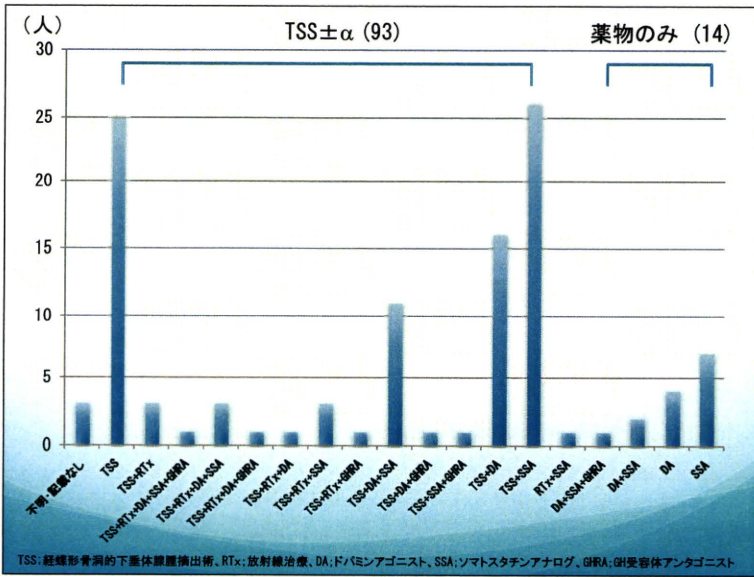


図3. 合併症(下垂体機能低下症)

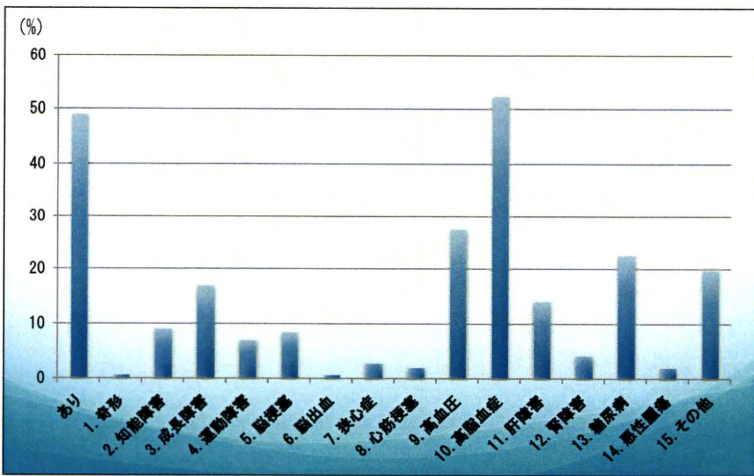


図4. 合併症(先端巨大症)

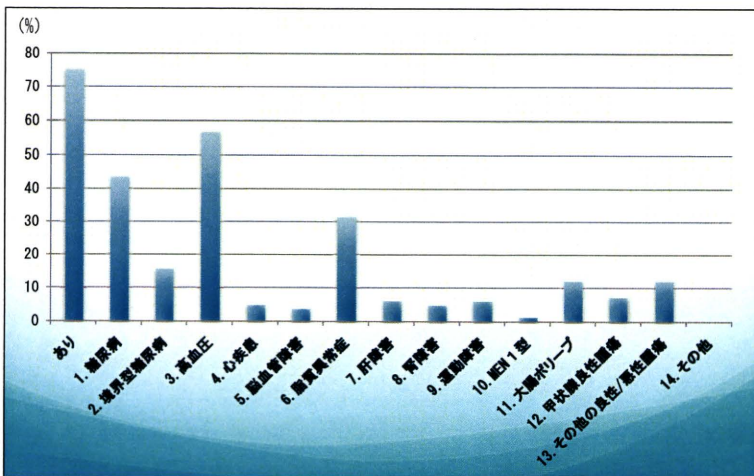




図5. 合併症(クッシング症候群)

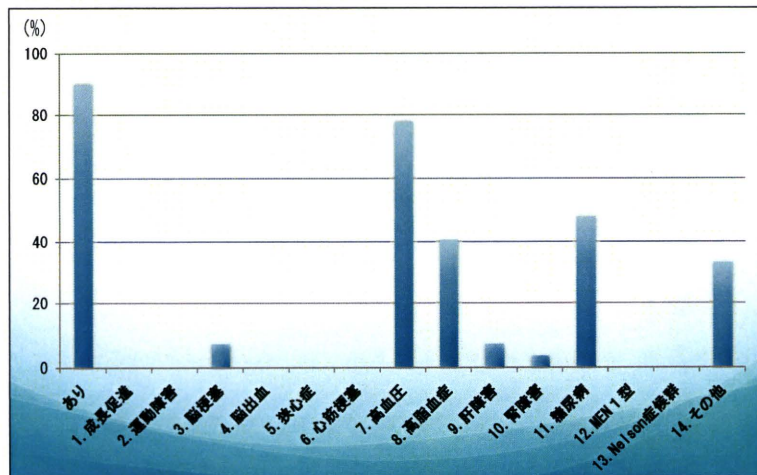
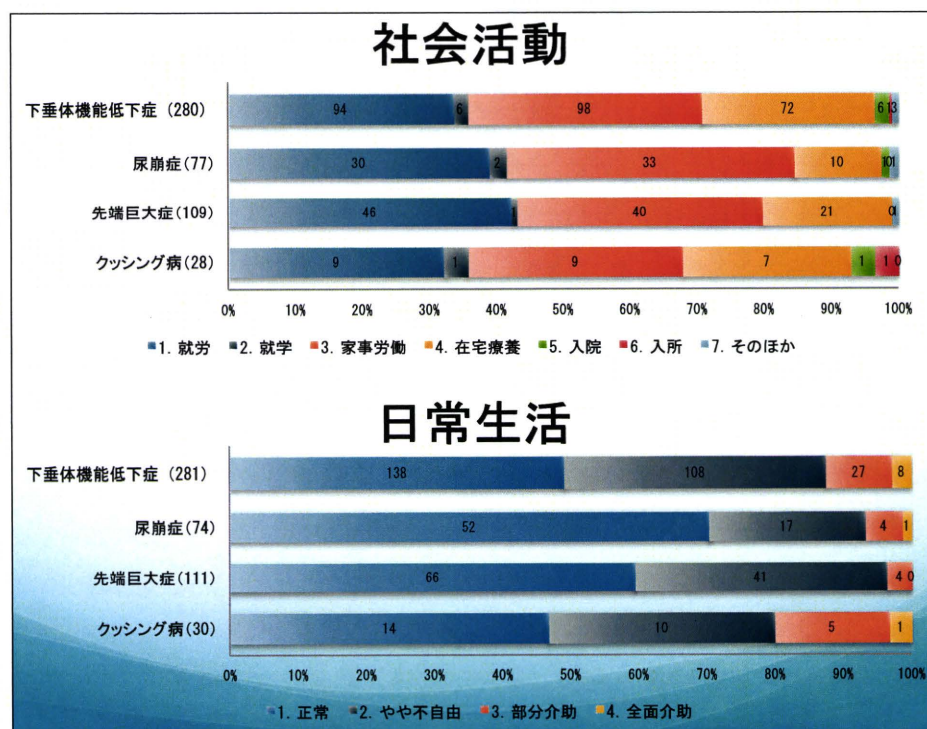


図6



## 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	神戸女子大学家政学部
	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、2010年12月末までの約4年間で、先端巨大症95例、プロラクチノーマ64例、クッシング病16例、下垂体機能低下症142例、バソプレシン分泌低下症45例、計362例が登録され、診断時からの経過年数は $4.0 \pm 2.7$ 年(平均 $\pm$ SD)となった。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<sup>1)</sup>、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<sup>2)~6)</sup>、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、2010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。また、平成22年度からは、担当医の手間を軽減するためにFAXでの登録も行うこととした。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<sup>6)</sup>、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、追跡期間がまだ短いことと追跡データの登録が未完了な症例が多いため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)」<sup>7)</sup>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

2010年12月末現在で、先端巨大症95例、プロラクチノーマ64例、クッシング病16例、下垂体機能低下症142例、バソプレシン分泌低下症45例、計362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年以降近年のものが多いが、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

診断時からの経過年数は $4.0 \pm 2.7$ 年(平均 $\pm$ SD)である。診断年別にみた最大追跡年数の分布は表2の通りであり、平均( $\pm$ SD)で $1.0 \pm 2.2$ 年と未だ追跡が十分に行われていな

い症例が多く、定期的な確認が必要である。

### (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4-1~4-5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5)。「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。疾患別にみると、特にバゾプレシン分泌低下症で高い。

## 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4年間で362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いる。昨年度まではオンラインでの登録を依頼していたが、医療機関ではインターネットに接続されているPCの使用が制限されている等の理由から、今年度からは担当医の手間を顕現して追跡情報の登録率を向上するためにFAXでの登録依頼に変更した。

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。また、主観的な健康状態についても重要なアウトカムとしてデータは収集しており、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と追跡を継続している。今後、追跡調査を確実にを行い、追跡データがある程度蓄積した段階で、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

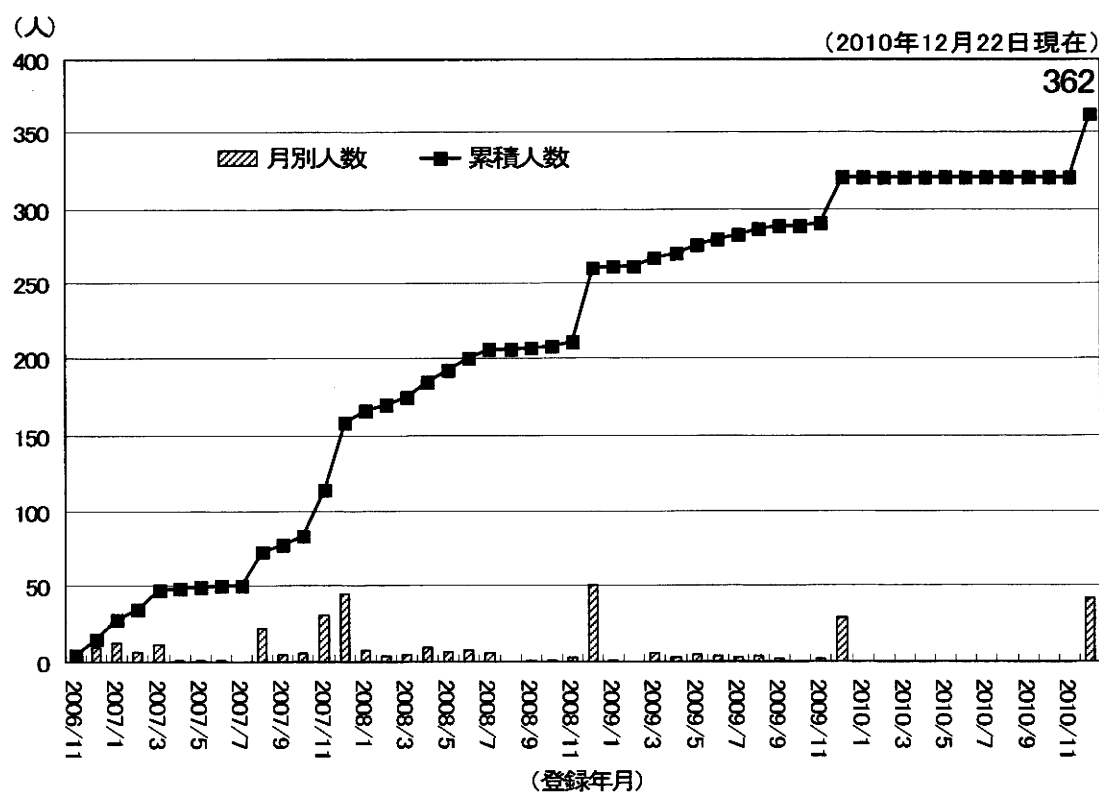


表1. 間脳下垂体疾患データベース疾患別登録数

2010年12月22日現在

		年齢階級									
		計	0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	80+
1.先端巨大症	男	27	0	5	2	3	6	5	5	1	0
	女	68	0	1	0	6	14	24	15	8	0
	計	95	0	6	2	9	20	29	20	9	0
2.プロラクチノーマ	男	20	0	2	6	4	3	5	0	0	0
	女	44	0	6	17	11	7	2	1	0	0
	計	64	0	8	23	15	10	7	1	0	0
3.クッシング病	男	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	女	14	0	1	2	4	3	1	3	0	0
	計	16	0	1	3	4	4	1	3	0	0
4.下垂体機能低下症	男	72	1	4	5	11	7	12	21	9	2
	女	70	1	5	6	9	8	16	17	8	0
	計	142	2	9	11	20	15	28	38	17	2
5.バソプレシン分泌低下症	男	16	0	2	2	4	1	1	1	3	2
	女	29	0	2	5	6	7	4	3	1	1
	計	45	0	4	7	10	8	5	4	4	3
1~5計	男	137	1	13	16	22	18	23	27	13	4
	女	225	1	15	30	36	39	47	39	17	1
	計	362	2	28	46	58	57	70	66	30	5

図2. 登録症例の性・年齢分布

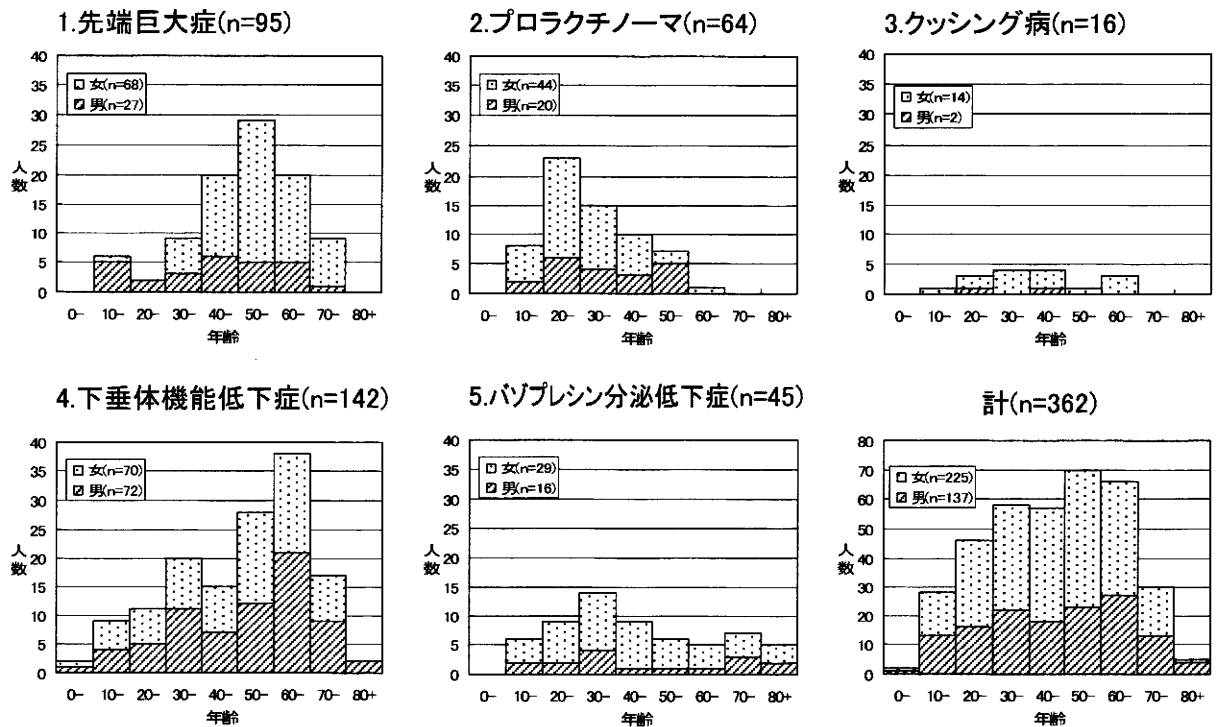


図3. 登録症例の診断年／推定発症年

(2010/12/22現在)

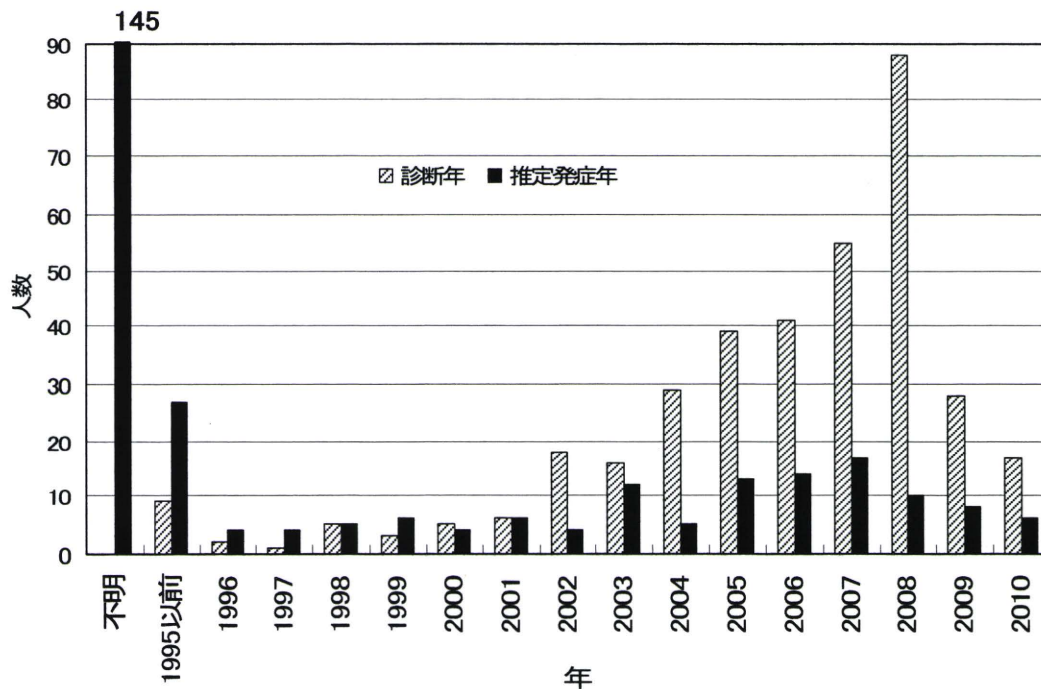


表2. 間脳下垂体データベース追跡状況

診断年	人数	最長追跡年数											
		0年	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年	
2000以前	25	64%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%	32%
2001	6	50%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	33%	0%	0%	0%	-
2002	18	56%	0%	0%	0%	6%	0%	22%	0%	11%	6%	-	
2003	16	50%	0%	0%	19%	0%	13%	6%	13%	-	-	-	
2004	29	59%	0%	14%	7%	7%	0%	14%	-	-	-	-	
2005	39	46%	10%	5%	21%	10%	5%	3%	-	-	-	-	
2006	41	66%	10%	12%	7%	5%	-	-	-	-	-	-	
2007	55	80%	4%	11%	5%	-	-	-	-	-	-	-	
2008	88	93%	0%	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	28	100%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	17	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
合計	362	75%	3%	6%	6%	2%	1%	3%	1%	1%	0%	2%	

図4-1. 先端巨大症：【診断時の症候】(n=95 [男27, 女68])

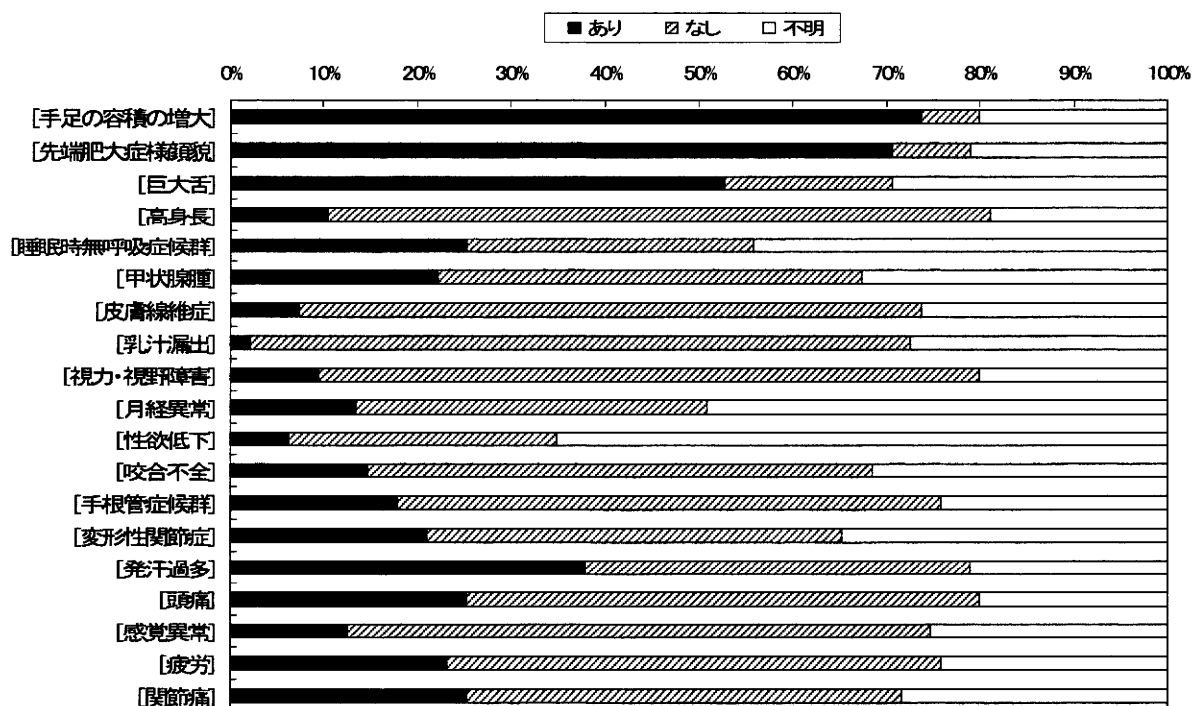


図4-2. プロラクチノーマ：【診断時の症候】(n=64 [男20, 女44])

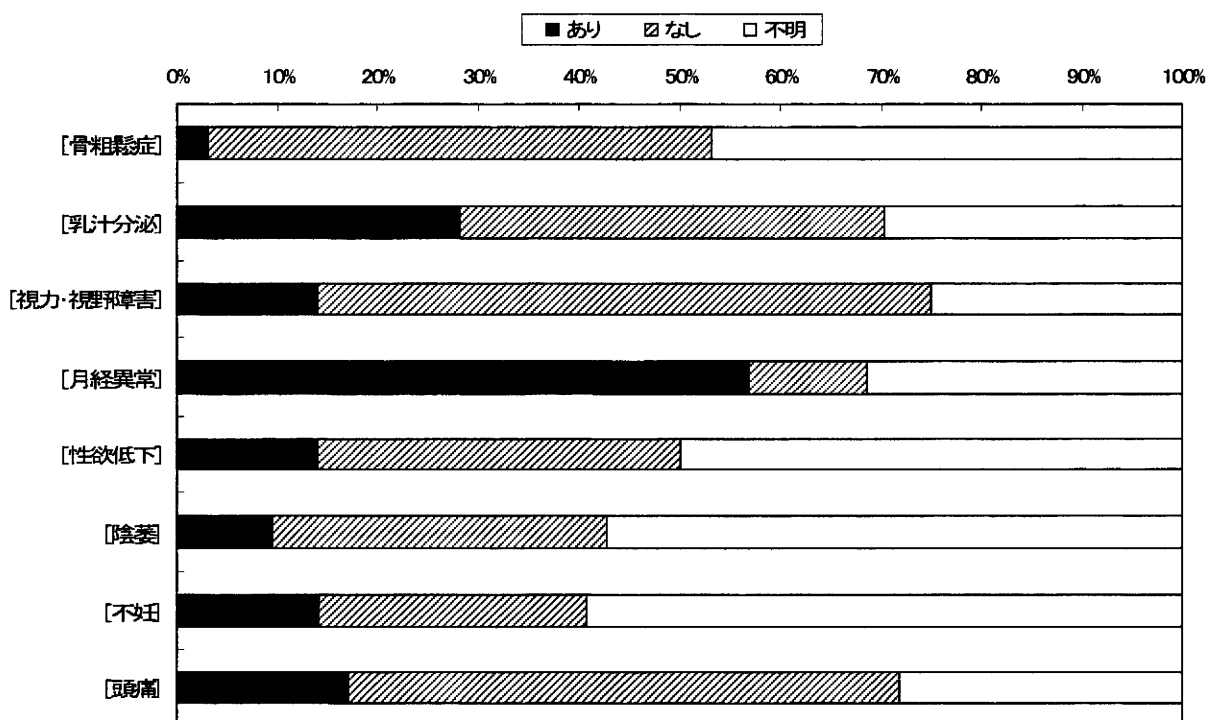


図4-3. クッシング病：【診断時の症候】(n=16 [男2, 女14])

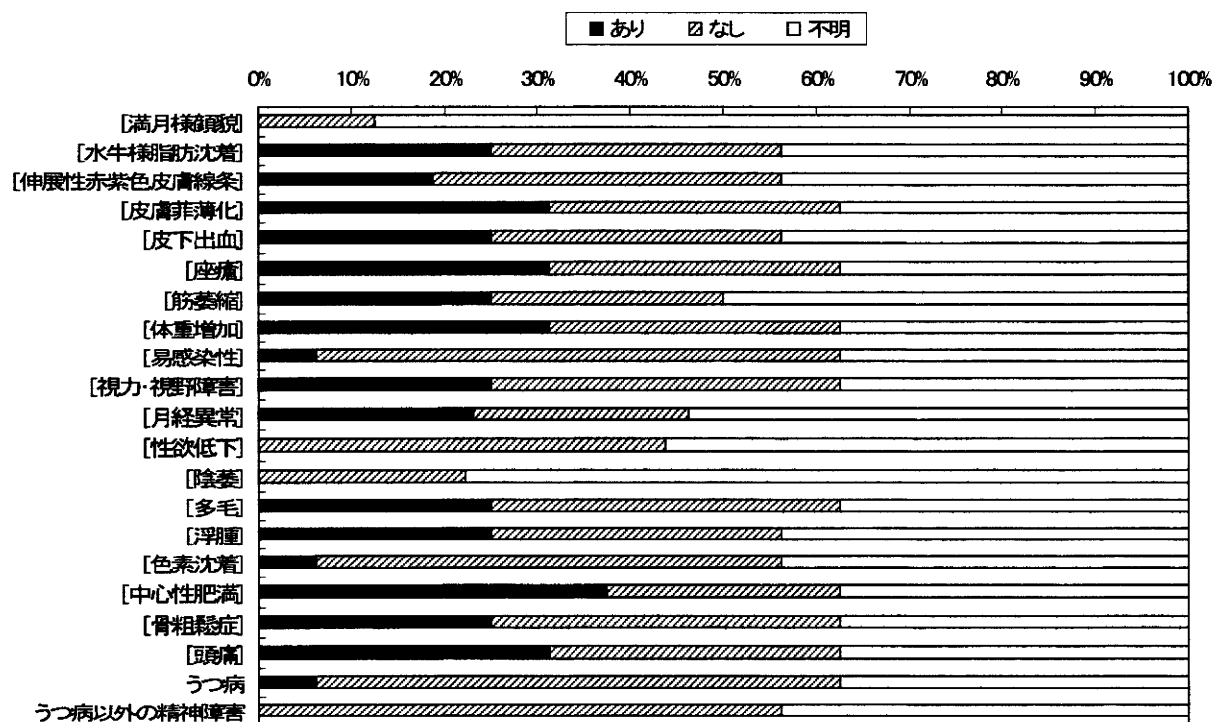


図4-4. 下垂体機能低下症：【診断時の症候】(n=142 [男72, 女70])

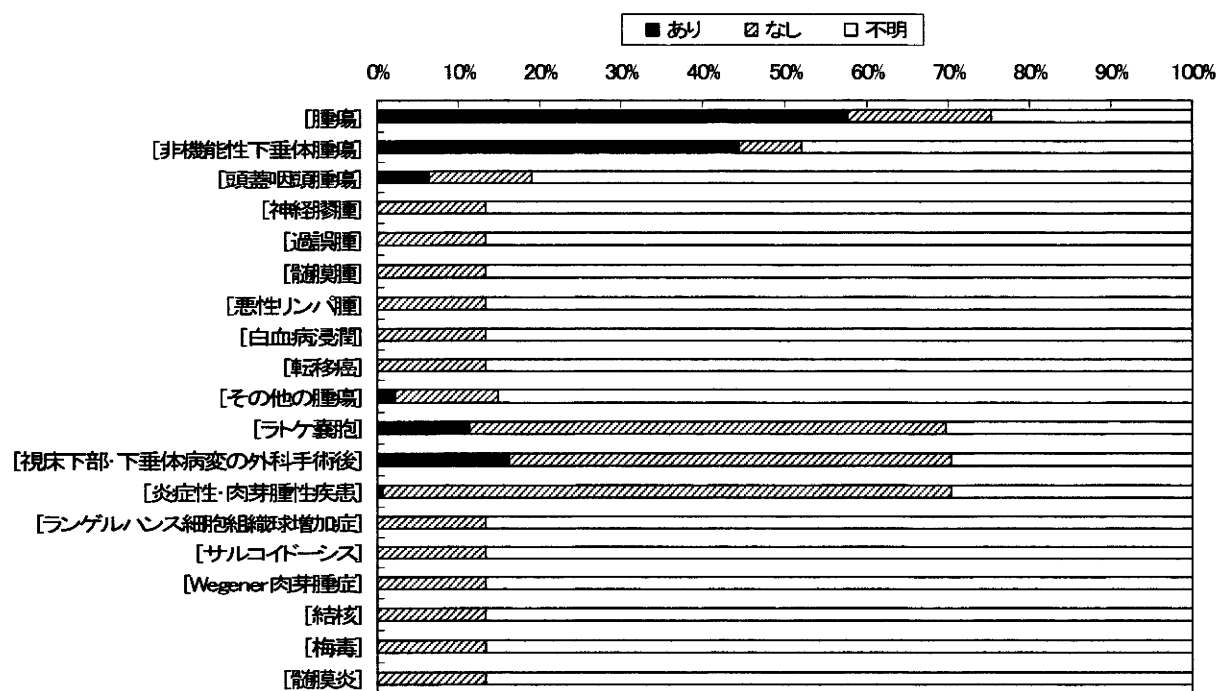




図4-4. 下垂体機能低下症(続き)

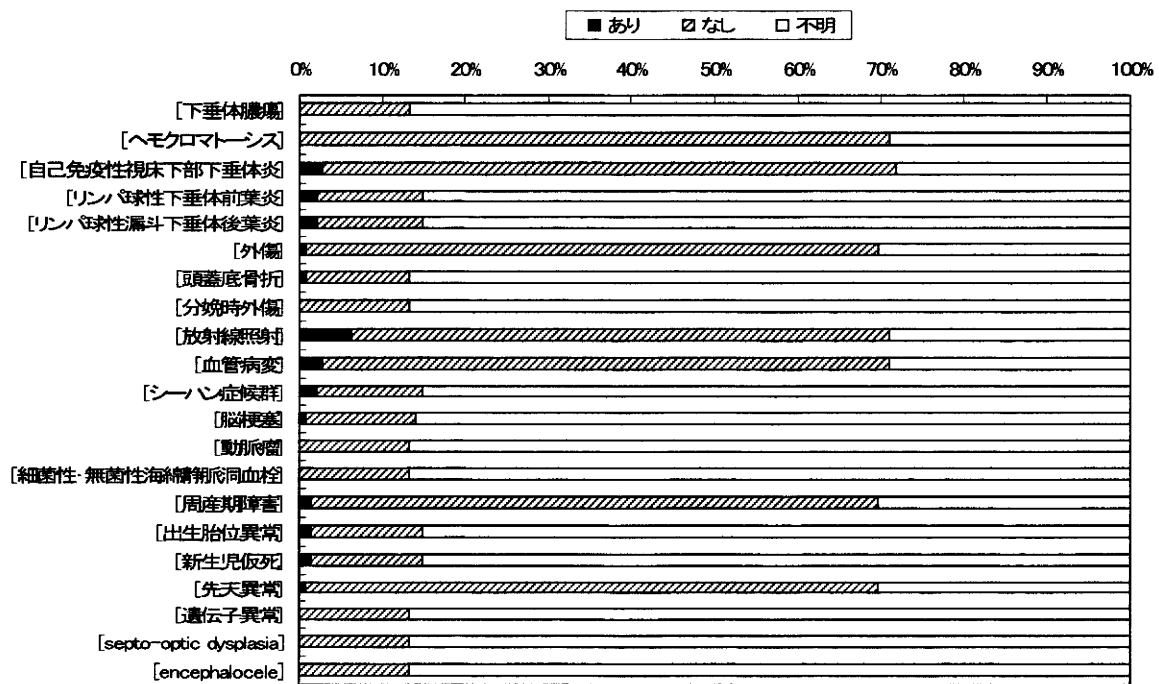


図4-5. バゾプレシン分泌低下症：【診断時の症候】(n=45 [男16, 女29])

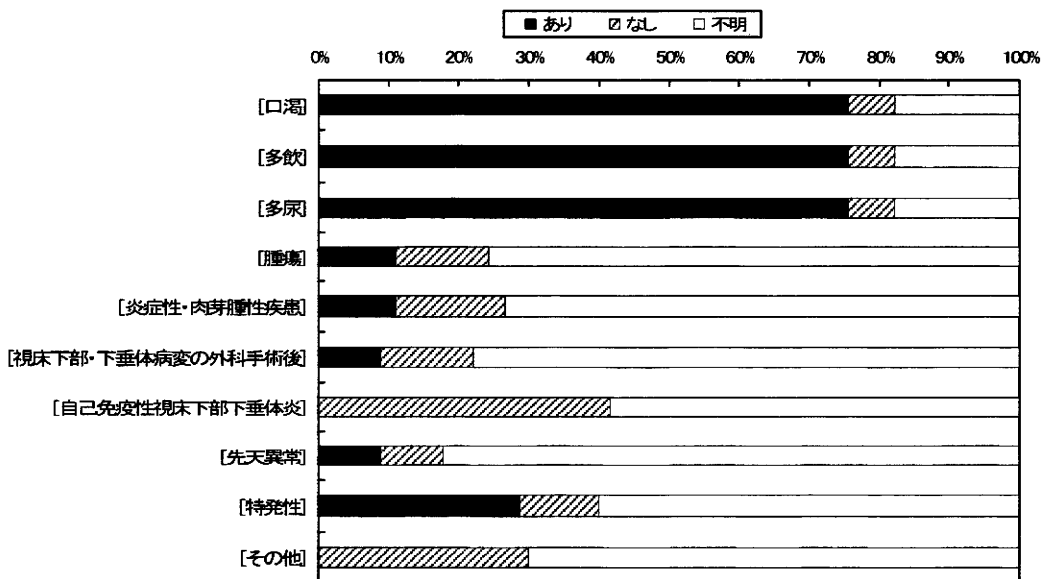
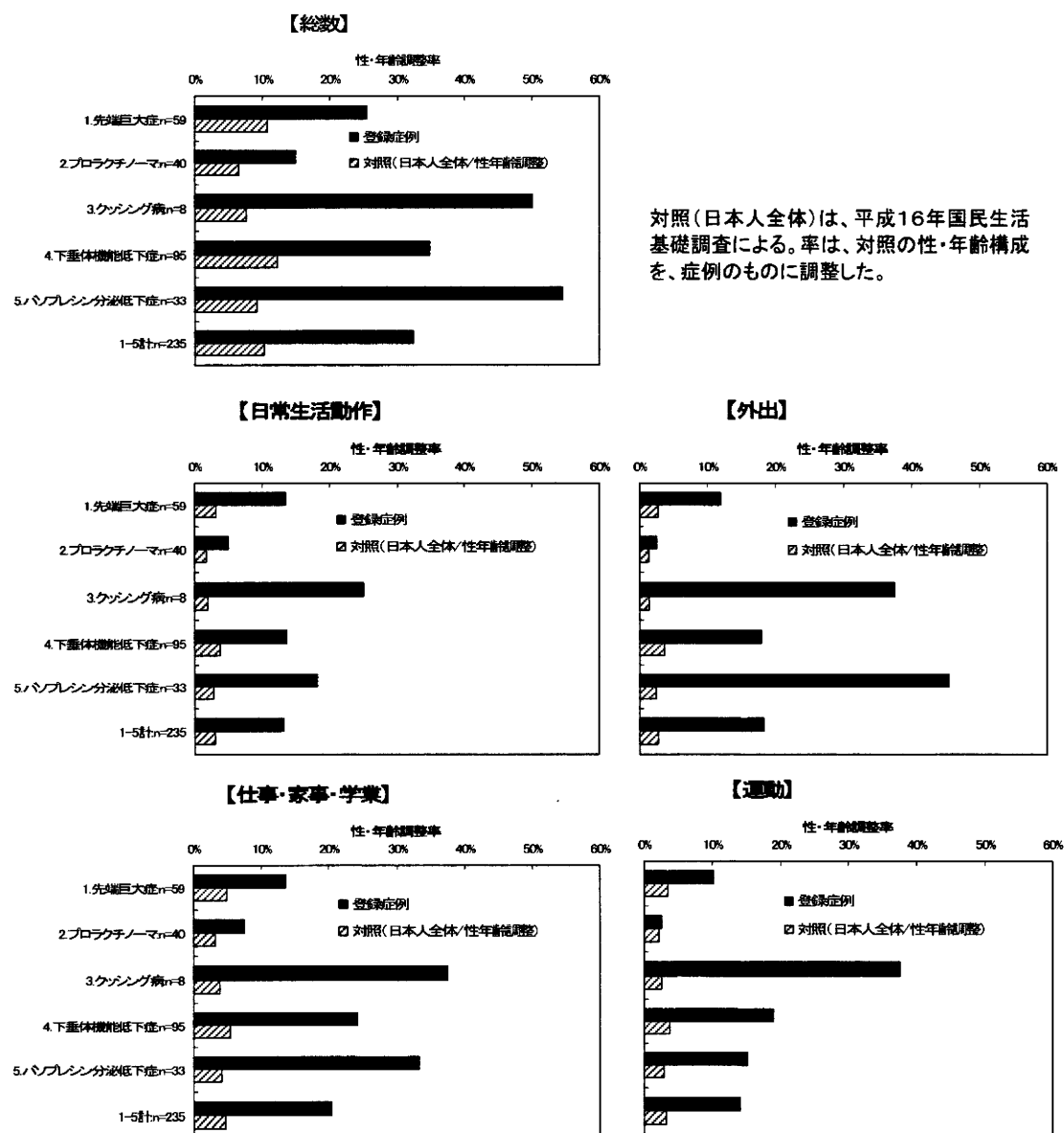


図5. 健康上の問題で日常生活に影響のある者の割合



# V. 間脳下垂体機能異常症の 診断と治療の手引き (平成22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

ゴナドトロピン分泌低下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

プロラクチン(PRL)分泌低下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

ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き

# 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22年度改訂)

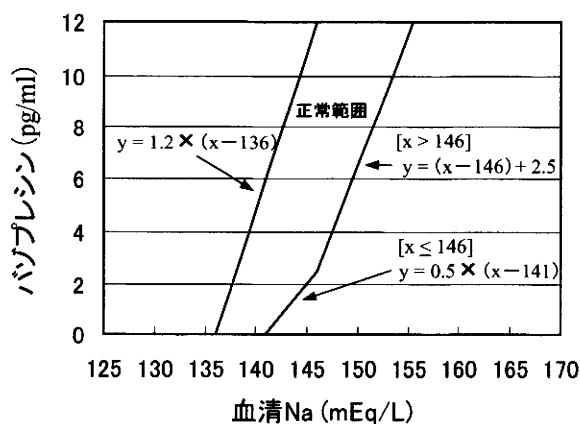
## A. バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断の手引き

### I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

### II. 検査所見

1. 尿量は1日3,000 ml以上。
2. 尿浸透圧は300 mOsm/kg以下。
3. 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(0.05 ml/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(血清ナトリウム濃度)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300 mOsm/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300 mOsm/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. MRI T1強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める。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：画像上で器質的異常を視床下部－下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部－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。

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－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.

### [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11.0 mg/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1.0 pg/ml以上となっている。



## 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 $\mu$ gを朝夕に点鼻する。治療開始時には水中毒を避ける目的で原則として2.5 $\mu$ g/回から開始する。治療導入後、数日間は血清ナトリウム濃度と体重を毎日測定し、血清ナトリウム濃度が基準下限値を下回らないようコントロールして水中毒の出現に注意する。
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)。

\* 2011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 22 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. 脱水の所見を認めない。
2. 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することがある。

### II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135 mEq/L を下回る。
2. 血漿バゾプレシン値：血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン濃度が測定感度以上である。
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は 300 mOsm/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 20 mEq/L 以上である。
6. 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2 mg/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 µg/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 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
3. 血清尿酸値は 5 mg/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：I の 1 および II の 1～7 を満たすもの。

#### [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