

表1. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原因

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 (異所性バゾプレシン産生腫瘍を除く) 肺結核 肺アスペルギルス症 気管支喘息 陽圧呼吸
3. 異所性バゾプレシン産生腫瘍：	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 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1 kg 当り 15～20 ml に制限する。
3. 食塩を経口的または非経口的に1日 200 mEq 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 10～20 mg 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 10 mEq/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 (30 mg) 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 600～1,200 mg 経口投与する。

\* 2011年3月31日改訂

# ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き (平成22年度改訂)

## 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、停留精巣、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(LH、FSH)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、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、GnRH(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増加反応がある。

### III. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性食欲不振症を除く。

#### [診断基準]

確実例 : Iの1項目以上とIIの全項目を満たす。

## ゴナドトロピン分泌低下症治療の手引き

### 男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

#### I. 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。二次性徴の発現・成熟は性ステロイド補償療法で可能である。妊孕性獲得のための絶対確実な方法は確立していない。妊孕性の獲得のためには、GnRH(LHRH)間欠皮下注射療法またはhCG-hMG(FSH)療法を行う。GnRH(LHRH)療法は視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症に有効である。視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症においても、下垂体が二次性の廃用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には有効ではない。治療手技もやや煩雑である。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。

二次性徴の早期発現には、テストステロン補償療法が効果的である。一般的には、まずテストステロン投与によって二次性徴を発現・成熟させ、拳児の希望がある時にhCG-hMG (FSH)療法に切り替える。

## 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順序を進める。

#### 1) エナント酸テストステロン(デポ剤)

50～75mg/回を4週間毎に筋注する。6ヶ月～1年続ける。

#### 2) エナント酸テストステロン(デポ剤)

100～125mg/回を3～4週間毎に筋注する。数年間続ける。

#### 3) 成人量エナント酸テストステロン(デポ剤)

125mg/回を2～3週毎に筋注または250mg/回を3～4週毎に筋注する。

### 2. hCG-hMG (FSH)療法

下記の1)、2)を併用する。小児期からの初期治療は、より少量で開始してもよい。

1) hCG製剤：1,500-3,000単位/回、週2回筋注する。

2) hMG製剤：75-150単位/回、週2回筋注する。または、遺伝子組み換え型FSH製剤：75-150単位/回、週2回皮下注射する。

### 3. GnRH (LHRH)間欠皮下注療法

GnRH (LHRH)製剤1回10~20 $\mu$ 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療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値は300ng/dlを越える。血清テストステロンの反応を基にしてゴナトロピン(hCG)投与量を増減する(最高5,000単位/回)。hMG (FSH)製剤は通常75単位で開始する。3年の治療期間で、75%の症例に精子形成が認められる。テストステロンが上昇しても精子形成がない時は、150単位まで増やす。それでも効果がない時は、投与回数を週3回まで増やす。

## III. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時(男子は平均11.5歳)にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン療法、hCG-hMG療法などの性腺ホルモン補充療法は、一般的に急速な二次性徴の成熟を促す。性腺ホルモン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後には成長は停止する。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は、性腺ホルモン補充療法の開始時の骨年齢による。男子で骨年齢13.7~14歳頃に性腺ホルモン補充療法を開始すると、最終身長到達までに5~6cmの伸びが期待できる。

## 成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療

成人女性のゴナドトロピン分泌低下症の治療に際しては、患者の挙児希望の有無と疾患の重症度を十分検索し、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出血陽性なら第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い。性ステロイドホルモンの補充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、黄体ホルモン剤のみを投与する（ホルムストローム療法）。第2度無月経ではエストロゲン剤およびプロゲステロン剤を併用投与する（カウフマン療法）。月経不順に対する性ホルモン剤による補充療法は、排卵を起こさないが、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。周期的な子宮出血があるので精神的にも好影響がある。

#### 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、プロゲステロン製剤を2～10mg/日経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

#### 2. カウフマン療法

月経周期の前半期（10日間程度）、エストロゲン製剤（0.625～1.25mg/日）のみを経口投与し、引き続き後半期（11日間程度）にエストロゲン剤に加えてプロゲステロン剤を2～10mg/日程度併用経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。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、妊娠を図るために排卵誘発を行う。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。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50～200mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後7日前後に起こることが多い。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、クロミフェンによる排卵率は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で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、卵巣過

剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) などの発生頻度が高いので、細心の注意が必要である。最近では排卵誘発に際して、卵巣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製剤(遺伝子組み換え型FSH製剤を含むFSH製剤)を1日50～225単位、連日皮下または筋肉内注射する。卵胞が成熟したらhCGを5,000～10,000単位投与して排卵を誘起する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。投与中は卵胞発育モニタリングを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。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により排卵を誘起後、高温相の初期からOHSSに注意してhCG 3,000～5,000単位を2～3日間隔で、2～3回投与して黄体刺激を行う。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%とされる。

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る。ゴナドトロピン療法に他剤を組み合わせることによって、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。

### 3. GnRH (LHRH) 間欠投与方法

合成のGnRH (LHRH) 製剤をミニポンプを用いて1～2時間毎に間欠的に皮下投与する。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、殆どの場合に単一卵胞発育が起こる。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点である。

### 4. 特殊例に対する排卵誘発法の注意点

各種の原因で高PRL血症がある場合、低ゴナドトロピン状態となり、排卵が抑制される。この場合、麦角アルカロイド誘導体であるプロモクリプチンやテルグリド、カルベゴリンは、ドパミンのD2受容体を刺激することにより、下垂体PRLの分泌を特異的かつ長時間にわたり抑制するので、高PRL血症患者にこれらを投与すると、血中PRL値の低下に伴い、排卵性周期が回復する。

\* 2011年3月31日改訂

# 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22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) MRIまたはCT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 $\mu$ 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、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のいずれかをみだし、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

発育期にあつ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をみだし、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。

###### ① ソマトスタチン誘導体 注射

酢酸オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回、10-40mg)を臀部筋肉内注射する。この場合、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上で徐放製剤に切り替える。

酢酸オクトレオチド皮下注製剤は、1日当たり100-300 $\mu$ 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。

###### 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。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-I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。

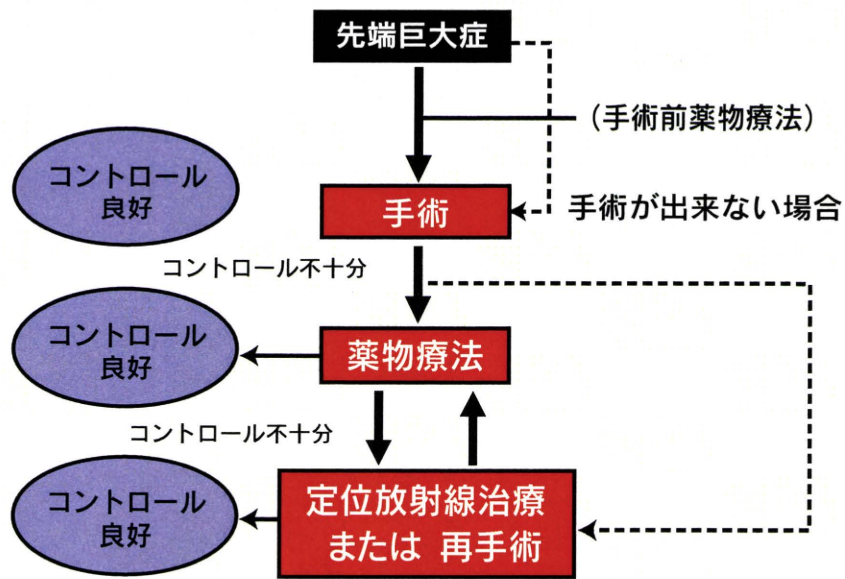
### 5. 治療指針

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。

\* 2011年3月31日改訂

# プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断と治療の手引き (平成 22 年度改訂)

## プロラクチン (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 負荷 (200～500 $\mu$ g 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。

### [診断の基準]

確実例 : I と II を満たす。

(附) 視床下部性下垂体機能低下症では、血中 PRL は正常ないし高値を示す。

## プロラクチン (PRL) 分泌低下症の治療の手引き

PRL 分泌低下症に対しては、現在のところ特別な治療法はない。

(注) 乳汁分泌低下に対して、米国ではリコンビナント PRL の投与が試みられ、乳汁分泌促進効果が報告されている。

\* 2011 年 3 月 31 日改訂

# プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引き (平成 22 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. 鑑別診断 (表 1 参照)

#### 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

他の原因 (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,  $\alpha$ -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. 他の原因
  - 1) マクロプロラクチン血症(注)
  - 2) 慢性腎不全
  - 3) 胸壁疾患(外傷、火傷、湿疹など)
  - 4) 異所性PRL産生腫瘍

(注)PRLに対する自己抗体とPRLの複合体形成による。臨床症状を欠くことが多い。

### PRL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) 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. 他の原因

各々の疾患の治療を行う。マクロプロラクチン血症は治療を要しない。

### [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、cabergoline や bromocriptine に反応性が良好ならば、薬物療法を継続する。しかし、効果が不十分な場合には、短期間で薬物を中止し、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。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 (トルコ鞍内に限局し非浸潤性のものが適応となる)。

\* 2011年3月31日改訂

# TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き (平成22年度改訂)

## TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き

### I. 主要症候

- (1) 甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少など)を認める(注1)。
- (2) び慢性甲状腺腫大を認める。
- (3) 下垂体腫瘍による症状(頭痛や視野障害)を認める。  
(注1) 中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

### II. 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず血中TSHは正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH)。
- (2) 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
- (3) 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により腫瘍細胞内にTSH $\beta$ ないしはTSH染色性を認める。

### III. 参考事項

- (1) 血中 $\alpha$ サブユニット高値(注1)あるいは $\alpha$ サブユニット/TSHモル比 $>1.0$ (注2)
- (2) TRH刺激試験により血中TSHは無～低反応を示す(頂値のTSHは前値の2倍以下となる)例が多い。
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
- (4) 稀であるが異所性TSH産生腫瘍がある。
- (5) 抗T<sub>4</sub>抗体や抗T<sub>3</sub>抗体、抗マウスIgG抗体などの異種抗体、異常アルブミンなどにより甲状腺ホルモンやTSHが高値を示すことがあり注意が必要である。  
(注1) 保険未収載。年齢性別の基準値に注意が必要である。  
(注2) 閉経後や妊娠中は除く(ゴナドトロピン高値のため)。

### IV. 除外項目

- (1) 甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

---

### [診断の基準]

- 確実例 : IのいずれかとIIの全てを満たす症例。  
ほぼ確実例 : IIの(1), (2)を満たす症例。

\* 2011年3月31日改訂

# ACTH分泌低下症の診断と治療の手引き (平成22年度改訂)

## ACTH分泌低下症の診断の手引き

### I. 主症候

- 1) 全身倦怠感
- 2) 易疲労性
- 3) 食欲不振
- 4) 意識障害(低血糖や低ナトリウム血症による)
- 5) 低血圧

### II. 検査所見

- 1) 血中コルチゾールの低値
- 2) 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- 3) 血中ACTHは高値ではない(注1)
- 4) ACTH分泌刺激試験[CRH(注2)、インスリン(注3)負荷など]に対して、血中ACTHおよびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す(注4)。
- 5) 迅速ACTH(コートロシン)負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示す。但し、ACTH-Z(コートロシンZ)連続負荷に対しては増加反応がある。

### III. 除外規定

ACTH分泌を低下させる薬剤投与を除く。

### [診断の基準]

確実例Iの1項目以上とIIの1)～3)を満たし、4)あるいは4)および5)を満たす。

### IV. 注意点

(注1) 血中ACTHは25pg/ml以下の低値の場合が多いが、一部の症例では、血中ACTHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性がある。CRH負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

(注2) CRH受容体異常によって、血中ACTHの低値と分泌刺激試験での血中ACTHの低反応が認められることがある。

(注3) 低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがある。

(注4) 視床下部性ACTH分泌低下症の場合は、CRHの1回投与でACTHは正常～過大反応を

示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。またCRH連続投与ではACTHとコルチゾールは正常反応を回復する。

## ACTH分泌低下症の治療の手引き

### I. 治療の基本

副腎皮質ホルモンによる補充療法

### II. 治療の実際

特別な理由がない場合はヒドロコルチゾンまたは他のグルココルチコイドを経口投与する。投与回数は1日1～2回。1日投与量の2/3を朝、1/3を夕に投与することが望ましい。投与量は体重、自覚症状、生化学検査所見などを基に決定する。血中ACTH濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量（ヒドロコルチゾンとして1日5～10mg）から開始し、最初は1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（10～30mg）とする。手術、感染、その他のストレス時には、維持量の2～3倍を投与する。甲状腺機能低下を合併する場合には、グルココルチコイド治療を開始後に甲状腺ホルモンを投与する。

治療を急ぐ場合には、ヒドロコルチゾンを静脈注射し、大手術の際には200～300 mg/日の持続点滴静注を手術当日から開始する。ショックを伴う急性副腎機能低下を生じた場合には、ヒドロコルチゾン、生理食塩水、ブドウ糖を静脈内に投与する（例：ソル・コーテフ注 100 mg + 生理食塩水 2～3L + ブドウ糖 50g）。

### III. 注意点

1. 感冒による発熱など、日常生活の中でヒドロコルチゾンの投与量を増加する必要がある場合に備えて、臨時使用の目的で予備的な処方をして、使用法を明確に指示することが望ましい。
2. 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェックなど経過観察が必要である。
3. 副腎不全（原発性も二次性も）患者には、意識不明時の連絡先、グルココルチコイド注射の必要性、主治医の連絡先を書いたカードを持たせるのが望ましい。

\* 2011年3月31日改訂

# 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き (平成22年度改訂)

下垂体腺腫のうち、ゴナドトロピン(LH、FSH)を産生する腫瘍が該当する。また、下垂体腺腫からは、LHやFSH以外にこれらのホルモンを構成する $\alpha$ -サブユニットや $\beta$ -サブユニットが産生されることがある。さらに、胚細胞腫や奇形腫からhCG、過誤腫からはGnRH(LHRH)が分泌されることがある。

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。

## 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GnRH(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産生を認める。

### [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 > 20mIU/ml
- 2) 卵巣機能低下症 FSH > 20mIU/ml

\* 2011年3月31日改訂

## VI. 会 議 記 録