

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。
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。

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) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。
- (注 3) 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 4) 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 5) 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。
  - ◇ 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、 $\alpha$ -遮断薬、 $\beta$ -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6) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、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) 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））  
平成 26 年度 分担研究報告書

2. ACTH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	沖隆	浜松医科大学 第二内科	講師
研究分担者	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 内科・臨床研究部	部長
研究分担者	山田正三	虎の門病院 間脳下垂体外科	副院長
研究分担者	柳瀬敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教授
研究分担者	岩崎泰正	高知大学教育研究部 医療学系臨床医学部門	教授
研究分担者	菅原明	東北大学大学院 医学系研究科 分子内分泌学分野	教授
研究分担者	蔭山和則	弘前大学医学部付属病院 内分泌内科	講師

研究要旨： ACTH 分泌異常症に関する研究として、クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

サブクリニカルクッシング病とサブクリニカルクッシング症候群（副腎腺腫）におけるスクリーニング基準のコルチゾールのカットオフ値が異なっていることから、クッシング病、クッシング症候群のデキサメタゾン投与量の相違とスクリーニング基準の国際化に向けた診断統一化を検討する。このため、厚労省副腎班と連携して統一化に向けた臨床研究を実施する。国内におけるクッシング病の治療成績を検討し、推奨す

る治療方針を提案する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

クッシング病の診断基準：スクリーニング検査については主に外来で行うもの、確定診断のための検査については主に入院で行うものとして、両者の区別を行う。DDAVP 試験および深夜唾液中コルチゾー

ル測定（保険未収載）は、いずれも DDAVP が保険適応でないことおよび保険未収載であることから、参考所見とする。確定診断のための検査として、日内変動の消失、CRH 試験、静脈洞サンプリングを取り上げる。+詳細な注釈を追記する。

クッシング病の重症度分類案：諸検査値はカットオフ値を低く設定することにより治療適応のある患者をもれなく拾う。臨床症状を、高コルチゾール血症に伴う異常、特徴的症状に分けて記載する。

ACTH 分泌低下症の診断基準：臨床症状：副腎性の副腎皮質機能低下症の診断基準に合わせて記載を変更する。注釈として検査成績の解釈に必要な記載を追加する。

#### D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう

反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

#### E. 結論

クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### ・沖隆

1. 沖隆: 【内分泌疾患診療における負荷試験:その目的、実施から評価まで】 ACTH 依存性および非依存性高コルチゾール血症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39 巻 4 号, 286-290, 2014 年 10 月.
2. Oki Y. Medical management of functioning pituitary adenoma: an update. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(suppl 3), 958-965, 2014.
3. 沖隆: 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 内科疾患にみられる神経障害(疾患) 内分泌疾患、糖尿病、視床下部・下垂体疾患 下垂体機能低下症, 日本臨床, 別冊, 183-187, 2014.
4. 沖隆: HPA 系診断における、ACTH・コルチゾール測定の留意点. *ACTH RELATED PEPTIDES*, 25, 34-35, 2014.

###### ・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一,

山田正三: Cushing 病における海綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月

2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

・柳瀬敏彦

1. Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R. Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome: a high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors. *Endocrine J*, 61(12), 1205-1212, 2014,12.

## 2. 学会発表

・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 山田正三: Cushing 病における海綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月
2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

### 資料 3. クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

#### 1. 主症候

##### (1) 特異的症候（注 1）

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 1cm 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、座瘡（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。

#### 2. 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 2）

(2) 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。（注 3）

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。

#### 3. スクリーニング検査（原則として外来で施行する検査）（注 4）

(1) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量(0.5mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない。（注 5）

(2) 画像検査：MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を検討する。（注 6）

(1)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 症候群との鑑別を含めて確定診断検査を行う。(2)によって下垂体腫瘍を認め、他の機能検査で十分にクッシング病と診断できる場合は、下垂体静脈洞血サンプリングを省略できる。

#### 4. 確定診断検査（原則として入院で施行する検査）

(1) 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が  $5 \mu\text{g/dL}$  以上を示

す。(注7)

- (2) CRH 試験：ヒト(CRH100  $\mu$ g)静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- (3) 選択的下錐体静脈洞血サンプリング：下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は、必ず行う。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(注8)。

#### 【診断基準】

確実例：1, 2, 3 および 4 の(1)(2)と下垂体 MRI 陽性または(4)を満たす

疑い例：1, 2, 3 を満たす

#### 重要参考所見

一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量(8 mg)のデキサメタ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。ただし、マクローアデノーマや高コルチゾール血症が著しい場合に抑制されない例があるので、注意を要する。

- 注1. サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。
- 注2. 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。コルチゾール測定値を用いる場合、約10%の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン(CBG)欠損(低下)症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。
- 注3. 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
- 注4. 従来の手引きに記載されたデスマプレッシン 4 mg 静注法によるスクリーニング検査は偽性クッシング症候群との鑑別に有用な場合があるため、可能な場合は入院に際して施行し、参考所見とする。夜間唾液コルチゾール(各施設の平均値の1.5倍以上でクッシング病の疑い)についても、保険適用になっていないため参考所見とする。
- 注5. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来1~2mgのデキサメタ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(偽陰性)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、0.5mgの少量が採用されている。血中コルチゾール 3  $\mu$ g/dL 以上でサブクリニカルクッシング病を疑い、

5 µg/dL で顕性クッシング病の可能性が高い。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため、擬陽性となりやすい。(例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど) 米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 µg/dL となっている。

- 注6. 微小腺腫の描出には 1-2mm スライス幅の TI 強調あるいは FLASH 法による造影 MRI 冠状断撮影が最も有用である。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発種(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。
- 注7. 可能な限り、複数日に測定して高値を確認する。
- 注8. 本邦では、海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上 (CRH 刺激後は 5 以上) ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正値を参考とする。

<重症度分類>

クッシング病

- 軽症： 血清コルチゾール濃度 10 µg/dL 未満  
尿中遊離コルチゾール排泄量 80 µg/日未満  
特徴的症候を呈さず、高血圧症・糖代謝異常・脂質異常症・骨粗鬆症など高コルチゾール血症にともなう異常を認めないもの
- 中等症： 血清コルチゾール濃度 10 µg/dL 以上  
尿中遊離コルチゾール排泄量 80 µg/日以上  
高血圧症・糖代謝異常・脂質異常症・骨粗鬆症など高コルチゾール血症にともなう異常を認めるもの特徴的症候の乏しいもの
- 重症： 中等症に加えて、特徴的症候を認めるもの

## 資料 4. ACTH 分泌低下症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

### I 主症候

- 1) 易疲労感、脱力感
- 2) 食欲不振、体重減少
- 3) 消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など）
- 4) 血圧低下（アルドステロンの欠乏も関与）
- 5) 精神異常（無気力、嗜眠、不安、性格変化）
- 6) 発熱
- 7) 低血糖症状
- 8) 関節痛

### 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ことが多い。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。特にグルココルチコイド（注射薬・内服薬・外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など）については検討を要する。

#### [診断基準]

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 10 pg/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) 血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。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) 原則として、血糖値 45 mg/dL 以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量の場合によっては、通常 (0.1U/kg) から半分(0.05U/kg)にする。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ので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。
- (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

### <重症度分類>

重症：日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

- 1) 「血中コルチゾールの低値」血中コルチゾール基礎値 4 µg/dL 未満（早朝空腹時）
- 2) 「刺激試験への反応性低下」迅速 ACTH 試験(250 µg)に対する血中コルチゾールの反応 15 µg/dL 未満、インスリン低血糖試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満、CRH 試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満
- 3) 「何らかの副腎不全症状がある」以下に示すような何らかの副腎不全症状がある
  - ・半年間で5%以上の体重減少
  - ・低血圧
  - ・脱毛
  - ・低血糖症状
  - ・消化器症状（悪心、嘔吐など）
  - ・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
  - ・関節痛
  - ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者（追加条件）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））  
平成 26 年度 分担研究報告書

3. PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者 中里雅光 宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝学・呼吸器学 教授  
研究分担者 峯岸敬 群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 教授  
研究代表者 島津章 京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：PRL 分泌異常症に関する研究として、PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

産婦人科および脳神経外科学会等との連携によるデータの集積・分析から、微小腺腫が否定出来ない PRL 値 50~100ng/ml の領域における診断および治療の具体的な対応策について検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

PRL 分泌過剰症の診断基準：症状として、女性では月経異常でまとめる。男性では女性化乳房や乳汁分泌の頻度が少ないことから、記載を省く。

PRL 分泌過剰症の重症度分類案：検査値は以下～未満に揃える。画像所見は、状況に依存するので、重症度の基準からは外す。

PRL 分泌低下症の診断基準：これまでの基準を変更しない。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準につ

いて平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

#### E. 結論

PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### ・峯岸敬

1. Imai F, Kishi H, Nakao K, Nishimura T, Minegishi T. Interleukin-6 up-regulates the expression of rat luteinizing hormone receptors during granulosa cell differentiation. *Endocrinology*. 155(4), 1436-1444, 2014,4.
2. Iwamune M, Nakamura K, Kitahara Y, Minegishi T. MicroRNA-376a regulates 78-kilodalton glucose-regulated

protein expression in rat granulosa cells. *PLoS One*, 9(10), e108997, 2014,10.

3. Sadakata H, Shinozaki H, Higuchi T, Minegishi T. Case of radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(12), 2201-2203, 2014,10.

###### ・島津章

1. Iwata T, Tamanaha T, Koezuka R, Tochiya M, Makino H, Kishimoto I, Mizusawa N, Ono S, Inoshita N, Yamada S, Shimatsu A, Yoshimoto K. Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex-related pituitary adenoma. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), K5-K10, 2015,1.
2. 島津章: 先端巨大症. 特集「内分泌マスタークリニシャン: 患者への説明のこつ, ホルモンと臨床, 62(8), 595-600, 2014 年 8 月.
3. 島津章, 服部尚樹: トピックス「マクロプロラクチン血症の病態」, 最新医学, 69(6), 1207-1215, 2014 年 6 月.

##### 2. 学会発表

###### ・島津章

1. 山上啓子, 関香織, 埴岡裕介, 中村遼太, 中村友之, 吉田陽子, 薬師寺洋介, 細井雅之, 金本巨哲, 島津章, 服部尚樹: TSH 異常高値を認めたマクロ TSH 血症の一例,

- 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉, 2014 年 11 月.
2. 岩本紀之, 竹綱正典, 井原勝一郎, 田中敏章, 寺本明, 千原和夫, 入江實, 島津章: 成人 GHD に対する GH 補充療法の QOL 改善効果を予測する因子の検討, 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉県, 2014 年 11 月.
  3. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Macro-TSH in patients with latent hypothyroidism. ICE/ENDO 2014, Chicago, 2014,6.
  4. 浦木進丞, 小池諒, 早川佳奈, 有安宏之, 川嶋弘道, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 眞至, 山上裕機, 白井健, 島津章, 赤水尚史: 高 PRL・ACTH 血症を伴った下垂体腺腫を認めた MEN1 型の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
  5. 吉澤都, 家城恭彦, 新居隆, 高桜英輔, 若杉隆伸, 島津章: 2 度の出産に成功した下垂体機能低下症の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
  6. 服部尚樹, 石原隆, 合阪幸三, 島津章: マクロプロラクチン血症とマクロ TSH 血症の頻度と病態 シンポジウム 22:下垂体と自己免疫, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
  7. 服部尚樹, 才木康彦, 石原隆, 島津章: マクロ TSH 血症の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
  8. 島津章: Distinguished Endocrinologist Award 授賞講演「GH 分泌異常症の診断と治療」, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

## 資料 5. プロラクチン（PRL）分泌過剰症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

### I. 主症候

1. 女性：月経異常 乳汁分泌 頭痛 視力視野障害
2. 男性：性欲低下 勃起障害 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。

(注) 血中 PRL は睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定する。

### 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. 視床下部一下垂体病変

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、6）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（腫瘍以外で最も多い原因は薬剤である。代表的な薬剤を挙げる）
  - 1) 抗潰瘍剤・制吐剤（シメチジン、スルピリド、メトクロプラミド、ドンペリドン等）
  - 2) 降圧剤（メチルドパ、ベラパミル等）
  - 3) 向精神薬（パロキセチン、ハロペリドール、カルバマゼピン、イミプラミン等）
  - 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・ラトケ嚢胞・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. マクロプロラクチン血症（注）
6. 他の原因
  - 1) 慢性腎不全
  - 2) 胸壁疾患（外傷、火傷、湿疹など）
  - 3) 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。高 PRL 血症の 15～25% に存在し、臨床症状を欠くことが多い。診断には、ゲルろ過クロマトグラフィー法、ポリエチレングリコール (PEG) 法、抗 IgG 抗体法を用いて高分子化した PRL を証明する。

重症度分類（指定難病における）

下垂体性 PRL 分泌亢進症

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 PRL 濃度 20 ng/mL 以上、50 ng/mL 未満  
臨床所見 月経異常

中等症：血清 PRL 濃度 50 ng/mL 以上、200 ng/mL 未満  
臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下

重症： 血清 PRL 濃度 200 ng/mL 以上  
臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下、汎下垂体機能低下

\*高 PRL 血症の原因として、薬剤服用、マクロプロラクチン血症、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々の物が含まれる

資料 6. プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)

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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））  
平成 26 年度 分担研究報告書

4. バゾプレシン分泌異常症に関する研究

研究分担者 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 教授  
研究分担者 有馬寛 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 准教授  
研究分担者 梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 講師

研究要旨：バゾプレシン分泌異常症に関する研究として、バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）、バゾプレシン分泌低下症（尿崩症）について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

新たな AVP（バゾプレシン）測定法が導入された現在、SIADH および中枢性尿崩症の診断基準の改訂が必要である。欧米で SIADH の治療薬として認可されているバゾプレシン V2 受容体拮抗剤 tolvaptan の我が国における導入推進に協力する。浸透圧性脱髄症候群などの合併症を回避する治療法を検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコ

ンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断基準：これまで分類として用いた完全型、部分型の表現は、バゾプレシンの分泌能に依存することで、両者の明確な区別は困難であることから、記載を省く。水制限試験は、被験者に大きな負担をかけるため、最後の検査として位置付ける。小児の多尿の定義を入れる。参考所見を追加記載する。血漿バゾプレシン測定キットが変更されたため、基準値の再設定が必要である。

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の重症度分類案：生命予後に関しては喝感障害の有無が非常に重要なポイントである。尿量が管理できるかどうかの把握が必要である。尿浸透圧や血漿バゾプレシン