

濃度は身体状況に応じて容易に変化するため、分類項目としては適切でない。しかし血清 Na 濃度は、尿崩症の管理ができていくかどうかのよい指標となる。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断基準：症状において、低 Na 血症の症状を記載する。血漿バゾプレシン測定キットの変更により測定感度が変わってしまったため、血漿バゾプレシン濃度は抑制されていない、との表現が適切である。鑑別診断として、異所性 ADH 産生腫瘍は指定難病の対象からは外れるものの、SIADH の大きな原因疾患の一つである。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の重症度分類案：検査値を以下～未満に揃える。筋痙攣は必発ではないので分類項目から省く。

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

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

・石川三衛

1. Yamashita T, Yoshida M, Yamada H, Asano T, Aoki A, Ikoma A, Kusaka I, Kakei M, Ishikawa SE. Prompt efficacy of tolvaptan in treating hyponatremia of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) closely associated with rupture of a gastric artery aneurysm. Intern Med. 53(8):845-9.2014.8
2. Asano T, Yamada H, Yoshida M, Aoki A, Ikoma A, Kusaka I, Toyoshima H, Kakei M, Ishikawa SE. Hypothalamic type of hypopituitarism and central diabetes insipidus probably linked to Rathke's cleft cyst. Intern Med. 54(8):935-40, 2015.04

・有馬寛

1. Kataoka Y, Nishida S, hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*, 62(2), 195-200, 2015,2
 2. Azuma Y, Hagiwara D, Lu W, Morishita Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Shiota A, Asai N, Takahashi M, Oiso Y, Arima H. Activating Transcription Factor 6a Is Required for the Vasopressin Neuron System to Maintain Water Balance under Dehydration in Male Mice. *Endocrinology*, 155 (12) , 4905-4914, 2014,12
 3. 有馬寛: 視床下部下垂体疾患尿崩症, 別冊 日本臨床 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—, 30, 203-206, 2014年11月
 4. 片岡祐子, 有馬寛, 西田佐知, 岩下由佳, 山内雄一郎, 細川香里, 大磯ユタカ: DDAVP 経鼻製剤から経口製剤へ変更した中枢性尿崩症8例の検討, 第23回臨床内分泌代謝 Update Proceeding, 日本内分泌学会雑誌, 90, 24-28, 2014年9月
 5. 有馬寛: 内分泌疾患 診断と治療の進歩 下垂体後葉—低 Na 血症のアプローチ, 日本内科学会雑誌, 103(4), 849-854, 2014年4月
- ・梶村益久
1. Kiyota A, Iwama S, Sugimura Y, Takeuchi S, Takagi H, Iwata N, Nakashima K, Suzuki H, Nishioka T, Kato T, Enomoto A, Arima H, Kaibuchi K, Oiso Y. Identification of the novel autoantigen candidate Rab GDP dissociation inhibitor alpha in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Endocr J*, 62, 153-160, 2015,2.
 2. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, Ogawa K, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Suga H, Goto M, Banno R, Arima H, Oiso Y. Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. *Kidney Int*, 86, 954-964, 2014,11.
 3. 日本小児科学会移行期の患者に関するワーキンググループ, 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅, 南砂, 八尾厚史: 小児期発表患者を有する患者の移行期医療に関する提言, 日本小児科学会雑誌, 118(1), 98-106, 2014.
2. 学会発表
- ・有馬寛

1. 萩原大輔, 有馬寛, 盧文君, 東慶成, 大磯ユタカ: バゾプレシンニューロンは ER ファジーと選択的オートファジーにより細胞死に至る - 家族性中枢性尿崩症モデルマウスを用いた検討 -, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 2. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a は家族性中枢性尿崩症における多尿およびバゾプレシンニューロンの細胞死の進行を抑制する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 3. 有馬寛: バゾプレシンニューロンと小胞体ストレス, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 4. Hagiwara D, Arima H, Azuma Y, Oiso Y. Mechanisms underlying autophagy-associated cell death of vasopressin neurons in a mouse model of familial neurohypophysial diabetes insipidus. Satellite Meeting of ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 5. Azuma Y, Arima H, Hagiwara D, Oiso Y. Activating transcription factor 6a is required for the maintenance of endoplasmic reticulum function in vasopressin neurons under dehydration. ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 6. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a の ER-associated compartment 形成への関与について - 家族性中枢性尿崩症におけるバゾプレシンニューロンの細胞死抑制に向けた検討 -, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2014 年 10 月
 7. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a はバゾプレシンニューロンにおける ER-associated compartment の形成に関与する, 第 25 回バゾプレシン研究会, 東京, 2015 年 1 月
 8. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio Caturegli, and Yutaka Oiso. Comparison of the Utility to Measure Anti-Pituitary Antibodies on Human or Rat Pituitary Gland as Substrates in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis. ENDO 2015 San Diego, 2015,3.
- ・ 梶村益久
1. 梶村益久, 大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 87 回日本内分泌学会学

術総会, 2014 年

2. 高木博史、梶村益久、鈴木陽之、泉田久和、藤沢治樹、中島孝太郎、小川晃一郎、竹内誠治、落合啓史、岩間信太郎、須賀英隆、土井由紀子、川ノ口潤、竹内英之、水野哲也、有馬寛、錫村明生、大磯ユタカ: 慢性低ナトリウム環境において、ミクログリアは過剰な活性化へとプライムされ、浸透圧性脱髄症候群の病態形成に関与する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
3. 岩間信太郎、Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ: 抗腫瘍免疫療法薬イピリムマブによる二次性下垂体炎の発症機序の解明, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
4. Hisakazu Izumida, Yoshihisa Sugimura, Hiroshi Takagi, Haruki Fujisawa, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Ochiai, Namba, Shintaro Iwama, and Yutaka Oiso. Analysis of cell death in dentate gyrus of rat model of hyponatremia accompanied by adrenal insufficiency. 第 37 回日本神経科学大会, 2014
5. 梶村益久、岩間信太郎、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の 新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update シンポジウ

ム, 2014 年

6. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
7. 有馬寛、梶村益久: 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 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
8. 高橋裕、梶村益久、島津章: 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 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年

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 7. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

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（注 1）。
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（下記正常範囲）から逸脱し、血漿浸透圧（血清ナトリウム濃度）高値においても分泌の低下を認める。なお、バゾプレシンの測定に際してはデスマプレシンとの交叉に留意する（注 2）。
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 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、水制限は患者に重い苦痛を与えることが多いため、必要な場合のみ実施する。

注1) 小児の場合は 1 日 2000ml/体表面積(m²)以上

注2) 血漿バゾプレシン濃度を [AVP RIA ネオ「ミツビシ」] で測定する場合、デスマプレシンとの交叉性が従来のキットの約 5 倍であるため、デスマプレシンの投与中の患者では血漿バゾプレシン濃度が見かけ上の高値を示すことがある。

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 のすべてと 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一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。

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

[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. 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。
2. 腎性尿崩症：家族性（AVP V2 受容体遺伝子異常またはアクアポリン 2 遺伝子異常）と続発性 [腎疾患や電解質異常（低カリウム血症・高カルシウム血症）、薬剤（リチウム製剤など）に起因するもの] に分類される。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。

重症度分類（指定難病における）

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

<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： 尿量 3000mL/日以上 4000mL/日未満

（小児の場合は尿量 2000mL/日/体表面積(m²)以上 2700mL/日/体表面積(m²)未満）

血清 Na 濃度 150mEq/L 未満

渇感障害 なし

中等症： 尿量 4000mL/日以上

（小児の場合は尿量 2700mL/日/体表面積(m²)以上）

血清 Na 濃度 150mEq/L 未満

渇感障害 なし

重症： 血清 Na しばしば 150mEq/L 以上

渇感障害 あり

資料 8. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き (平成 26 年度改訂)

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：低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バゾプレシン濃度が抑制されていない。
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
7. 副腎皮質機能正常

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細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：ナトリウム喪失性腎炎、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤
3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症 (下垂体前葉機能低下症)

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
 - SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH)

<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 Na 濃度 130mEq/L 以上 135mEq/L 未満
意識障害 なし
全身状態 異常なし～倦怠感、食欲低下

中等症：血清 Na 濃度 115mEq/L 以上 130mEq/L 未満
意識障害 JCS I -1～JCS I —3
全身状態 軽度の頭痛、悪心など

重症： 血清 Na 濃度 115mEq/L 未満
意識障害 JCS II ～JCS III
全身状態 高度の頭痛、嘔吐など

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

5. ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究

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
研究分担者	横谷進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部	部長
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	部長

研究要旨：ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究として、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症について、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。

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

血中ゴナドトロピンの生物活性および免疫活性の測定を検討し、診断・治療との関連を検索する。間脳下垂体疾患患者の治療目的として骨病変に関する影響を検討する。

（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

ゴナドトロピン産生腫瘍の診断基準：症状として、成人女性では卵巣腫大がある。検査所見として、ゴナドトロピンサブユニットのみ高値を示す例がある。

ゴナドトロピン分泌低下症の診断基準：これまでの基準に変更はない。

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

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ 峯岸敬

1. 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.
2. 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.
3. 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.

・ 横谷進

1. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*, 24(1), 15-25, 2015,1.
2. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Chihara K, Iwamoto N, Seino Y. Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a Prospective Observational Study. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(3), 83-92, 2014,7.

・ 清水力

1. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H, Shimizu C, Atsumi T. Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma. *Int J Diabetes Clin Res*, 2, 5-11, 2015.

2. Kameda H, Miyoshi M, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 155(7), 2492-2499, 2014,7.
- 切なポイント, 第 610 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2014 年 6 月
2. 学会発表
- ・横谷進
1. 横谷進: 成長ホルモン治療に関するガイドライン・手引きの大
- 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 8. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き（平成 26 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 α -サブユニットや β -サブユニットが産生されることがある。臨床的に非機能性の腫瘍として見つかることが多いが、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ことがある。

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. 成人女性：卵巣腫大

II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン（およびサブユニット）が高値を示す（FSH 高値のことが多い）。
2. 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
3. 免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める。

[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。

資料 9. 中枢性思春期早発症の診断の手引き(平成 26 年度改訂)

I. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9 歳未満で精巣、陰茎、陰嚢等の明らかな発育が起こる。
- 2) 10 歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11 歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

- 1) 7 歳 6 ヶ月未満で乳房発育がおこる。
- 2) 8 歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる。
- 3) 10 歳 6 ヶ月未満で初経をみる。

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる (注 1)。

- 1) 身長促進現象: 身長が標準身長の 2.0SD 以上。または年間成長速度が標準値の 1.5SD 以上。
- 2) 骨成熟促進現象: 骨年齢-暦年齢 \geq 2 歳 6 ヶ月を満たす場合。
または暦年齢 5 歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6 を満たす場合。
- 3) 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5 を満たす場合。

III. 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる (注 2)。

IV. 除外規定 (注 3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態 (未治療の先天性副腎皮質過形成 (注 4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright 症候群、テストトキシコーシス、hCG 産生腫瘍、性ステロイドホルモン (蛋白同化ステロイドを含む) や性腺刺激ホルモン (LHRH、hCG、hMG を含む) の長期投与中 (注射、内服、外用 (注 5))、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中などの全てを否定する。

[診断基準]

確実例

1. I の 2 項目以上と III、IV を満たすもの。
2. I の 1 項目および II の 1 項目以上と III、IV を満たすもの。

疑い例

I の年齢基準を 1 歳高くした条件で、その確実例の基準に該当するもの。なお疑い例のうちで、主症状発現以前の身長が-1SD 以下のものは、治療上は確実例と同等に扱うことができる。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、遺伝子異常に起因する、特発性の病型分類をする。

- (注 1) 発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。
- (注 2) 各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値にない施設においては下記の別表 1 に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。
- (注 3) 除外規定に示すような状態や疾患が、現在は存在しないが過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。
- (注 4) 先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。
- (注 5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

別表 1

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH前値 (mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH頂値 (mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH前値 (mIU/ml)	0.38-1.11	0.01-0.25	1.73-4.27	1.21-8.22
FSH前値 (mIU/ml)	1.38-9.18	5.69-16.6	1.68-10.8	11.2-17.3
基礎値LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女兒

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH前値 (mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH頂値 (mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH前値 (mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.64	0.92-3.29
FSH前値 (mIU/ml)	0.97-6.31	1.34-5.04	1.11-3.89
基礎値LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

資料 10. ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

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、勃起障害
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、類宦官体型、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。

[診断の基準]

確実例 I の 1 項目以上と II の全項目を満たす。

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

6. TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	山田正信	群馬大学大学院 医学研究科 病態制御内科学	教授
研究分担者	大月道夫	大阪大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科	講師
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	部長

研究要旨：TSH 分泌異常症に関する研究として、TSH 産生腫瘍、TSH 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

TSH 産生腫瘍に関する実態調査を計画し、臨床疫学情報を用いて診断・治療ガイドラインに反映させる。下垂体手術例における中枢性 TSH 分泌不全症を検討する。

（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

下垂体性 TSH 分泌亢進症の診断基準：参考事項として、原因による SITSH の病態を記載する。鑑別診断として、甲状腺ホルモン不応症との鑑別に TR β 遺伝子検査が役立つことを記載する。

下垂体性 TSH 分泌亢進症の重症度分類案：検査値の記載を、以下～未満に揃える。臨床症状を記載する。画像所見は、状況に依存するので、重症度の項目からは省く。

TSH 分泌低下症の診断基準：注釈を記載する。

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

TSH 産生腫瘍、TSH 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

・山田正信

1. Ikegami K, Liao Xiao-Hui, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T. Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Reports*, 9(3), 801-810, 2014,11.
2. Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H,

Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T. Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia*, 57(4), 819-831, 2014,4.

・大月道夫

1. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野悟, 大月道夫, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 日本内分泌学会雑誌, 90, Suppl. 25-27, 2014.

・清水力

1. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H, Shimizu C, Atsumi T. Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma. *Int J Diabetes Clin Res*, 2, 5-11, 2015.
2. Kameda H, Miyoshi M, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male