

- 72 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 73 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 74 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 75 クッシング病
- 76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
- 77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
- 78 下垂体前葉機能低下症

○ 概要

1. 概要

下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害及び両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることも多い。

全ての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを部分型下垂体機能低下症と呼ぶ。また、単一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2. 原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など）、炎症性疾患（肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、ランゲルハンス組織球症、IgG4 関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など）、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体壊死（シーハン症候群）の頻度は低下している。一方、単独欠損症は GH や ACTH に多く、前者では出産時の児のトラブル（骨盤位分娩など）が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。まれに遺伝性異常に起因する例があり、PIT1（TSH、GH、PRL 複合欠損）、PROP1（TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損）、TPIT（ACTH）、GH、SHOX、GRHR（GH）などが知られている。カルマン（Kallmann）症候群の原因遺伝子である *KAL1* などの視床下部遺伝子異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。

また、分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常などが挙げられる。

3. 症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4. 治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、手術などの適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため、通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GHのみは、それ自体を注射で投与する。

以下に、ホルモンごとの補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全(中枢性尿崩症): デスマプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全: 通常ヒドロコルチゾン 15~20mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は2~3倍に増量する。
- TSH 分泌不全: ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始5~7日後に開始する。通常少量から開始し、2~4週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値が FT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全: 小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 欠損であることを GHRP2 試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、血中 IGF-1 値を目安として維持量を決定する。
- LH、FSH 分泌不全: 男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充(2~4週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲステロゲン剤(ホルムスルーム療法)やエストロゲン剤・プロゲステロゲン剤併用(カウフマン療法)を行う。一方、妊孕性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、拳児希望を目的とする女性では排卵誘発療法(第1度無月経ではクロミフェン療法、第2度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与方法)を行う。
- プロラクチン分泌不全: 補充療法は通常行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と平行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。

- ADH 分泌亢進症(SIADH): 水制限。異所性 ADH 産生腫瘍については、フィズリン(ADH-V2 受容体拮抗薬)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤の使用。
- PRL 分泌亢進症: ドパミン作動薬(カベルゴリン、ブロモクリプチン又はテルグリド)の使用。
- ACTH 分泌亢進症: ステロイド合成酵素阻害薬(メピロン)の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症: LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH 分泌亢進症: ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド)、GH 受容体拮抗薬(ペグビソマント)やドパミン作動薬(ブロモクリプチン、カベルゴリン)を使用する。

5. 予後

ホルモン補充療法(副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン)が適切に行われている場合、予後は一般健常者とほとんど差がないことが近年の疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法及び性ホルモン補充療法が予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていない。現時点では、患者の

QOL 改善効果を期待して一部の患者に行われているのが現状である。

分泌亢進症については、原因疾患がある場合はそれに予後が左右される。また、ACTH 分泌亢進症では、血中コルチゾール濃度が 30～50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えた状態が長く続くと、感染症を合併しやすく予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

17,069 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて、軽症、中等症、重症と3段階に分類されている場合には中等症以上を、軽症、重症と2段階に分類されている場合には重症を対象とする。

○ 情報提供元

「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班」

研究代表者 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長 島津 章

<診断基準>

72 下垂体性ADH分泌異常症

A. バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

完全型及び部分型を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 口渇
- ② 多飲
- ③ 多尿

(2) 検査所見

- ① 尿量は1日 3,000mL 以上。
- ② 尿浸透圧は 300mOsm/kg 以下。
- ③ 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を越えない。
- ④ 血漿バゾプレシン濃度: 血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。
5%高張食塩水負荷(0.05mL/kg/min で 120 分間点滴投与)時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、i) 144mEq/L で 1.5pg/mL 以下、ii) 146mEq/L で 2.5pg/mL 以下、iii) 148mEq/L で 4pg/mL 以下、iv) 150mEq/L 以上で 6pg/mL 以下である。
- ⑤ バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、尿浸透圧は 300mOsm/kg 以上に上昇する。

(3) 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 11.0mg/dL を上回る。
- ② 心因性多飲症: 高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇及び血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。
- 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 1.0pg/mL 以上となっている。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
- (2) T1 強調 MRI 画像における下垂体後葉輝度の低下。ただし、高齢者では正常人でも低下することがある。

3. 診断のカテゴリー

完全型中枢性尿崩症: 1(1)の①から③全ての項目を満たし、かつ1(2)の①から⑤全ての項目を満たすもの
部分型中枢性尿崩症: 1(1)の①から③全ての項目を満たし、かつ1(2)の①、②、⑤を満たし、1(2)の④i)からiv)の1項目を満たすもの

B. バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

脱水の所見を認めない。

(2) 検査所見

- ①低ナトリウム血症: 血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。
- ②血漿バゾプレシン値: 血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。
- ③低浸透圧血症: 血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る。
- ④高張尿: 尿浸透圧は 300mOsm/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 20mEq/L 以上である。
- ⑥腎機能正常: 血清クレアチニンは 1.2mg/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 μ g/dL 以上である。

2. 参考事項

- (1) 血漿レニン活性は 5ng/mL/h 以下であることが多い。
- (2) 血清尿酸値は 5mg/dL 以下であることが多い。
- (3) 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。

3. 鑑別診断

- (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
- (3) 異所性 ADH 分泌腫瘍

4. 診断のカテゴリー

Definite: (1)を満たし、かつ(2)①から⑦全ての項目を満たすもの

<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。

バゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

- 軽症: 尿量 3000~6000mL/日
尿浸透圧 251mOsm/L 以上
血漿 ADH 濃度 1.0pg/mL 以上(5%高張食塩水負荷試験後の最大反応値)
血清ナトリウム濃度 146mEq/L 以下
皮膚・粘膜乾燥 なし
- 中等症: 尿量 6000~9000mL/日
尿浸透圧 151~250mOsm/L
血漿 ADH 濃度 0.5~0.9pg/mL
血清ナトリウム濃度 147~152mEq/L
皮膚・粘膜乾燥 軽度の乾燥
- 重症: 尿量 9000mL/日以上
尿浸透圧 150mOsm/L 以下
血漿 ADH 濃度 0.4pg/mL 以下
血清ナトリウム 153mEq/L 以上
皮膚・粘膜乾燥 高度の乾燥(飲水が十分に出来ない場合)

バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)

- 軽症: 血清ナトリウム濃度 125~134mEq/L
意識障害 なし
筋肉痙攣 なし
全身状態 異常なし~倦怠感、食欲低下
- 中等症: 血清ナトリウム濃度 115~124mEq/L
意識障害 JCSI-1~JCSI-3
筋肉痙攣 四肢筋のこわばり~筋繊維痙攣
全身状態 頭痛~悪心
- 重症: 血清ナトリウム濃度 114mEq/L 以下
意識障害 JCSII~JCSIII
筋肉痙攣 全身痙攣
全身状態 高度の倦怠感、頭痛、嘔吐など

73 下垂体性TSH分泌亢進症

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ① 甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少)を認める。
- ② びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③ 下垂体腫瘍の腫大による症状(頭痛、視野障害)を認める。

(2) 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は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値～高値を示す。
- ② 画像診断(MRI 又は CT)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 TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1) α サブユニット/TSH モル比 >1.0 (注1)
- (2) TRH 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。
(注1)閉経後や妊娠中は除く(ゴナドトロピン高値のため。)

3. 鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

4. 診断基準

Definite: (1)の1項目以上を満たし、かつ(2)①から③全ての項目を満たすもの

Probable: (1)の1項目以上を満たし、かつ(2)の①、②を満たすもの

<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、重症を対象とする。

軽症： 血清遊離 T4 濃度 1.5～3.0ng/dL

血清 TSH 濃度 5.0 μ U/mL 以下

画像所見 下垂体微小腺腫

重症： 血清遊離 T4 濃度 3.1ng/dL 以上

血清 TSH 濃度 5.1 μ U/mL 以上

画像所見 下垂体腺腫

74 下垂体性 PRL 分泌亢進症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 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、女性化乳房、乳汁分泌

(2) 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇: 複数回、安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、いずれも 20ng/mL 以上を確認する。

2. 鑑別診断

薬物服用によるプロラクチン分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、異所性プロラクチン産生腫瘍、慢性腎不全、胸壁疾患

3. 診断基準

Definite: (1)の1項目を満たし、かつ(2)を満たすもの

<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 20～50ng/mL

臨床所見 不規則な月経

画像所見他 微小下垂体腺腫 種々の原因による高 PRL 血症*

中等症： 血清 PRL 濃度 51～200ng/mL

臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下

画像所見他 下垂体腺腫 種々の原因による高 PRL 血症*

重症： 血清 PRL 濃度 201ng/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

画像所見他 下垂体腺腫(含む巨大腺腫)

*高 PRL 血症の原因として薬剤服用、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々のものが含まれるため、除外診断を行うこと。

75 クッシング病

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(巾1cm 以上)
- (エ) 皮膚のひ薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った発育遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神異常

上記の①特異的症候及び②非特異的症候の中から、それぞれ1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。
 - ② 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。
- 上記のうち、①は必須である。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自立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

- ① 一晩少量デキサメサゾン抑制試験: 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 $5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上を示す。
- ② 血中コルチゾール日内変動: 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: DDAVP(4 μg)静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示す。
- ④ 複数日において深夜唾液コルチゾール値が、その施設における平均値の 1.5 倍以上を示す。

①は必須で、さらに②～④のいずれかを満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

(4) 確定診断検査

- ①CRH 試験: ヒト CRH(100 μ g) 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タゾン抑制試験: 前日深夜に大量(8mg)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。
- ③画像検査: MRI 検査により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: (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 産生腫瘍の可能性が高い。

2. 診断基準

Definite: (1)、(2)、(3)及び(4)の①、②、③、④を満たす。

Probable: (1)、(2)、(3)及び(4)の①、②、③を満たす。

Possible: (1)、(2)、(3)を満たす。

<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： 血清コルチゾール濃度 10 μ g/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100 μ g/日以下

中等症： 血清コルチゾール濃度 10.1～20 μ g/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300 μ g/日

重症： 血清コルチゾール濃度 20.1 μ g/dL 以上

尿中遊離コルチゾール排泄量 301 μ g/日以上

76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍を対象とする。

A. 中枢性思春期早発症：小児慢性特定疾病における診断基準を適用(ここでは省略)

B. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 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。

(2) 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)又は 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。

2. 診断基準

Definite：(1)及び(2)を満たす。

3. 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

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症: 下記以外

重症: 次のいずれかを満たす。

視床下部腫瘍(胚細胞腫や奇形腫または過誤腫)による hCG 又は GnRH 産生
下垂体機能低下症を併発するゴナドトロピン産生下垂体腺腫

77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

Definiteを対象とする。

1. 主要項目

(1) 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

(2) 検査所見

- ① 成長ホルモン(GH)分泌の過剰
血清 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 血清 IGF-1(ソマトメジン C)の高値(年齢・性別基準値の2SD 以上)。(注3)
- ③ CT 又は MRI で下垂体腺腫の所見を認める。(注4)

2. 参考事項

副症候及び検査所見

- (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) 頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常(注5)

3. 診断基準

Definite: 1(1)①から③の1項目以上を満たし、かつ1(2)①から③全ての項目を満たすもの

可能性を考慮: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 が高値で、1(2)③を満たすもの

(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 1ng/mL(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。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-1 が高値を示さないことがある。

IGF-I の基準値としては別添の資料を参考のこと。

(注4)明らかな下垂体腺腫所見を認めないときや、ごくまれに 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及び破壊、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。

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					

<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 GH 濃度 1ng/mL 未満
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 未満
治療中の合併症がある。

中等症： 血清 GH 濃度 1ng/mL 以上 2.5ng/mL 未満
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上
臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2つ以上の臨床症状)を認める。

重症： 血清 GH 濃度 2.5ng/mL 以上
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上
臨床的活動性及び合併症の進行を認める。

78 下垂体前葉機能低下症

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「Definite」を対象とする。

A. ゴナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 二次性徴の欠如 (男子 15 歳以上、女子 13 歳以上) 又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、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。

(2) 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検査 (LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与など) に対して血中ゴナドトロピンは低いし無反応。ただし、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 回又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 (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。

2. 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・神経性食思不振症を除く。

3. 診断基準

Definite: (1) の 1 項目以上と (2) の全項目を満たす。

B. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

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

(2) 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。
- ④ACTH 分泌刺激試験(CRH、インスリン負荷など)に対して、血中 ACTH 及びコルチゾールは低反応ないし無反応を示す。
- 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。ただし、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。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断基準

Definite: (1)の1項目以上と(2)の①~③を満たし、④あるいは④及び⑤を満たす。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

1. 主要項目

(1)主症候

- ①耐寒性の低下
- ②不活発
- ③皮膚乾燥
- ④徐脈
- ⑤脱毛
- ⑥発育障害

(2)検査所見

- ①血中 TSH は高値ではない。
- ②TSH 分泌刺激試験(TRH 負荷など)に対して、血中 TSH は低反応ないし無反応。ただし視床下部性の場合、TRH の1回または連続投与で清浄反応を示すことがある。
- ③血中甲状腺ホルモン(freeT4、freeT3 など)の低値。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断基準

Definite: (1)の1項目以上と(2)の全項目を満たす。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児(GH 分泌不全性低身長症)

(※小児の診断は小児慢性特定疾病の基準に準ずる)

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 成長障害があること。(通常は、身体のつりあいはとれていて、身長は標準身長の-2.0SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD 以下であること。)
- ② 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
- ③ 頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

(2) 検査所見

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、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること:インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前及び負荷後 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中 GH 濃度の頂値が6ng/mL 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清 GH 頂値が 16ng/mL 以下であること。

2. 診断基準

以下を満たすものを「Definite」とし、いずれかに分類すること。

重症:主症候が1(1)①を満たし、かつ1(2)の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値が全て3 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 10ng/mL 以下)のもの

又は、主症候が1(1)の②若しくは1(1)の①と③を満たし、かつ1(2)の1種類の分泌刺激試験における GH 頂値が3ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 10ng/mL 以下)のもの

中等症:「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が6ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 16ng/mL 以下)のもの

D-2. 成人(成人 GH 分泌不全症)

1. 主要項目

I. 主症候及び既往歴

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、治療歴又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、グルカゴン負荷又は

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、アルギニン負荷又はグルカゴン負荷試験において、負荷前及び負荷後 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3ng/mL 以下である(注4、5)。GHRP-2 負荷試験で、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清(血漿)GH 頂値が9ng/mL 以下であるとき、インスリン負荷における GH 頂値 1.8ng/mL 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす(注5)。

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 値が年齢及び性を考慮した基準値に比べ低値である(注6)。

[診断基準]

成人成長ホルモン分泌不全症(「Definite」)

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 分泌不全症の診断に用いられる(注7)。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い(「Possible」)

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 の頂値が全て 1.8ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では9ng/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 1.8ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では9ng/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 分泌不全症の診断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ときや適切な GH 補充療法後では成長障害を認めないことがある。

(注2)頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術及び照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部一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又は 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) 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。しかし、キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキットごとの補正式で補正した GH 値で診断する。

(注6) 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7) 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、下垂体性低身長症又は 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あるものでも、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、本疾患の病態は既に始まっている可能性が考えられる。

E. プロラクチン(PRL)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

(2) 検査所見

- ① 血中 PRL 基礎値の低下(複数回測定し、いずれも 1.5ng/mL 未満であることを確認する。)
- ② TRH 負荷試験。TRH 負荷(200~500 μ g 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下又は欠如を認める。

2. 診断基準(「Definite」)

1(1)と(2)を満たす。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症:特発性間脳性無月経、心因性無月経など

重症:以下のいずれかを満たすもの

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症又は汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。