

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成 27 年度～28 年度 総合研究報告書

研究代表者 島津 章

平成 29（2017）年 3 月



## 目 次

### I. 総合研究報告

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 p. 1  
島津章

- (資料 1.) 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
- (資料 2.) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き
- (資料 3.) プロラクチン分泌過剰症の診断と治療の手引き
- (資料 4.) 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
- (資料 5.) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き
- (資料 6.) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き
- (資料 7.) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き
- (資料 8.) 下垂体前葉機能低下症の診断と治療の手引き
- (資料 9.) 偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き
- (資料 10.) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 p. 79

参考資料：指定難病 72-78 概要・診断基準 p. 121



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 27 年度～28 年度 ：総合研究報告書

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

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：難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機能障害を呈する 17 疾患について、診断基準と治療方針の概要をまとめた診断と治療の手引きを公表しており、広く診療の現場に用いられている。今回、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するため、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。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することが目的である。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされないと合併症の悪化、QOL の低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見・診断と有効な治療に結びつけることが重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。

研究班を 9 つのグループ（GH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、PRL 分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、TSH 分泌異常症、偶発的下垂体腫瘍、自己免疫性視床下部下垂体炎、遺伝子異常に基づく複合下垂体機能低下症）に分けて改訂作業を行った。その結果、先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、プロラクチン分泌過剰症、バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)、バソプレシン分泌過剰症（SIADH）、下垂体性ゴナドトロピン産生腫瘍、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症(GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症)、偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して、診断と治療の手引きを改訂した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインにより、効率のよい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。個別の患者に対するフィードバックと伸び続ける総医療費に対する国民負担の軽減にも結びつくと考えられる。

## 研究分担者

片上秀喜 帝京大学ちば総合医療センター  
検査部 准教授

横谷進 国立成育医療研究センター 生体  
防御系内科部 副院長

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（産科婦人科学） 教授

山田正三 虎の門病院 間脳下垂体外科  
副院長

柳瀬敏彦 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病  
内科 教授

沖隆 浜松医科大学 地域家庭医療学 特  
任教授

中里雅光 宮崎大学医学部 神経呼吸内分  
泌代謝学 教授

有田和徳 鹿児島大学大学院 医歯学総合  
研究科 脳神経外科学 教授

岩崎泰正 高知大学教育研究部 医療学系  
臨床医学部門（高知大学保健管理センター）  
教授

高野幸路 北里大学医学部 内分泌代謝内  
科学 准教授

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

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

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 教授

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

高橋裕 神戸大学大学院 医学研究科 糖尿  
病内分泌内科学 准教授

田原重志 日本医科大学大学院 医学研究  
科 神経病態解析学分野 講師

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

井野元智恵 東海大学医学部 基盤診療学  
系病理診断学 講師

蔭山和則 弘前大学大学院 医学研究科 内  
分泌代謝内科学 講師

清水力 北海道大学病院 検査・輸血部 准  
教授

## 研究協力者

大磯ユタカ 名古屋大学大学院 医学系研  
究科 名誉教授

千原和夫 兵庫県立加古川医療センター  
名誉院長

横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研  
究部 部長

堀川玲子 国立成育医療研究センター生体  
防御系内科部内分泌代謝科 医長

肥塚直美 東京女子医科大学 理事

石川三衛 国際医療福祉大学 教授

## A. 研究目的

本研究班の前身である難治性疾患克服  
研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調  
査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機  
能障害を呈する疾患の病態、診断、治療につ  
いて先端的な研究をすすめ、ゴナドトロピ  
ン分泌異常症、プロラクチン(PRL)分泌異  
常症、成長ホルモン(GH)分泌異常症、甲状  
腺刺激ホルモン(TSH)分泌異常症、副腎皮  
質刺激ホルモン(ACTH)分泌異常症、バソ  
プレシン分泌異常症、自己免疫性視床下部  
下垂体炎、偶発的下垂体腫瘍など計 17 疾患  
について、診断基準と治療方針をまとめた  
診断と治療の手引きを公表しており、広く  
診療の現場に用いられている。今回、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。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することを目的とした。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされない場合、合併症の悪化、QOLの低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見・診断と有効な治療に結びつけることが重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。本研究班では、代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。

## B. 研究方法

1) 診療ガイドライン作成グループ：診断基準と治療法の改訂にむけ、研究班を9チームに分割して、現行の診断基準や治療法の問題点について、臨床データを交えて改訂作業をすすめた。

2) GH分泌異常症（GH分泌不全性低身長症、成人GH分泌不全症、先端巨大症および下垂体性巨人症）に関する作業チーム（片上、山田正三、横谷、有田、高野、高橋、大月）：早期診断に役立つ診断基準を改訂し、種々の治療法による治癒基準判定におけるGH濃度のカットオフ値を設定した。GH分泌不全症に対するGH補充の年齢・性別による投与量の相違について調査する。

3) ACTH分泌異常症（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）に関する作業チーム（片上、山田正三、柳瀬、沖、岩崎、菅原、蔭山）：クッシング病、クッシング症候群におけるデキサメタゾン投与量とスクリーニング基準の国際化に向けた統一化を検討するため、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。

4) PRL分泌異常症（PRL分泌過剰症、PRL分泌低下症）に関する作業チーム（峯岸、中里、島津）：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。

5) バソプレシン分泌異常症（バソプレシン分泌過剰症(SIADH)、バソプレシン分泌低下症(尿崩症))に関する作業チーム（有馬、梶村）：新たなAVP(バソプレシン)測定法が導入され、SIADHおよび中枢性尿崩症の診断の見直しのため、カットオフ値の検討を行う。欧米でSIADHの治療薬として認可されているバソプレシンV2受容体拮抗剤の我が国における導入に協力する。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。

6) ゴナドトロピン分泌異常症(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)に関する作業チーム（峯岸、横谷、清水）：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。

7) TSH分泌異常症に関する作業チーム（山田正信、大月、清水）：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。

8) 偶発的下垂体腫瘍に関する作業チーム (有田、田原、井野元) : 偶発腫の全国調査 (2003 年) から 10 年以上が経過したため、偶発性下垂体腫瘍の自然歴について後ろ向き + 前向きの疫学調査を計画する。高齢者と若年者において比較し治療法へ反映させる。

9) 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する作業チーム (高橋、梶村、島津) : リンパ球性下垂体炎の診断マーカーの確立をすすめるとともに、マーカーによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断法を提示する。標準的な薬物療法の選択について検討する。

(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。対象者の個人情報が漏洩しないよう資料や解析データは万全の防御システムを持って厳重に管理し、また個人情報の秘匿化を行う。

## C. 研究結果

1) GH 分泌異常症 (先端巨大症・下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症)

下垂体性 GH 分泌亢進症 (先端巨大症・下垂体性巨人症) における診断と治療の手引き : 健常者における糖負荷試験時の GH

抑制の底値を、近年の GH 測定法の高感度化に対応して  $0.4 \mu\text{g/L}$  未満に変更し、これにあわせて治療法別の治療効果判定の基準や活動性の評価基準を変更した。治療方針に有用な検査の施行頻度について勧奨した。

GH 分泌不全性低身長症における診断と治療の手引き : 小児特定疾病に規定されており、現行の基準を踏襲した。頭蓋内器質性疾患に基づく GH 分泌不全症では、低身長になる前に成長率低下が認められることから、患児の早期診断につながる。これまでの基準において、2 年以上にわたり成長率の低下があるとの規定では、その間に成長障害が進行してしまい、診断・治療が遅れる可能性がある。このため、成長速度の低下を 2 年以上にわたるか否かを問わず、の表現に変更した。小児期から青年～成人期への移行期医療の重要性を追記した。

成人 GH 分泌不全症における診断と治療の手引き : 診断基準の主症候について、身体所見と検査所見とを分けた。注として、脂肪肝、脂肪性肝炎や NASH について記載を追加して注意喚起した。附記として、診断は、原則として 18 歳以上とすることを記載した。治療方針は大きく変わらない。

2) ACTH 分泌異常症 (クッシング/サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症)

クッシング病の診断と治療の手引き : 診断基準として、スクリーニング検査および確定診断のための検査の区別を行った。確定診断の検査として、日内変動の消失、CRH 試験、静脈洞サンプリングを採用した。大量デキサメタゾン抑制試験は、重要参考所見として記載した。クッシング病の



治療として高コルチゾール血症を速やかに是正し、生命予後および QOL を改善させることを目的とした。

ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き：副腎性の副腎皮質機能低下症の診断基準に合わせて臨床症状の記載を変更した。副腎皮質ホルモンによる補充療法の実際を示した。患者には副腎不全カードの携帯を勧め、患者教育の重要性を示した。

### 3) PRL 分泌異常症 (PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症)

PRL 分泌過剰症の診断と治療の手引き：症状の記載事項を変更した。PRL 産生腺腫では、ドパミン作動薬による薬物療法が第一選択とされ、2 年以上の服薬で血中 PRL 値の正常化、腫瘍の消失が得られた場合、減量・中止が可能である。

PRL 分泌低下症の診断と治療の手引き：これまでの手引きの変更点はない。

### 4) バゾプレシン分泌異常症 (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))

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：血漿バゾプレシン測定キットの変更のため、バゾプレシン基準値の検討が必要であるが、カットオフ値の設定は困難であり、今後の課題である。デスマプレシン点鼻製剤 (点鼻液、点鼻スプレー) または口腔内崩壊錠を用いた治療の実際について解説を加えた。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き：SIADH そのものの診断と原疾患の診断が重要である。治療に関し、重症低 Na 血症 (120mEq/L 以下) で中枢神経症状を伴う場合は 3%食塩水で速やかな治療を行う。異所性バゾプレシン産

生腫瘍の場合、バゾプレシン V2 受容体拮抗薬が投与可能である。

### 5) ゴナドトロピン分泌異常症(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)

ゴナドトロピン産生腫瘍の診断基準：成人女性では卵巣腫大がみられる。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と治療の手引き：診断基準に変更はない。治療の基本は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得であり、挙児希望の有無により治療法は異なる。

### 6) TSH 分泌異常症 (TSH 産生腫瘍、TSH 分泌低下症)

TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き：下垂体性 TSH 分泌亢進の病態を記載し、TSH 産生腫瘍との鑑別に資する。甲状腺ホルモン不応症との鑑別に TR $\beta$  遺伝子検査が役立つ。TSH 産生腫瘍に対し外科的に経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術が行われる。薬物療法ではソマトスタチンアナログ製剤の有効性が期待される。

TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き：甲状腺ホルモンの補充療法の実際を示した。サイロキシンによる補充では血中遊離 T4 値を正常上限近くに維持する。

### 7) 偶発的下垂体腫瘍

偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き：これまで曖昧であった偶発腫の定義を明確化した。つまり、慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候 (視野異常、下垂体機能低下症など) 以外の理由で施行された CT、MRI で発見され、下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍性病

変とした。主に実質性病変とし、ラトケ嚢胞などの嚢胞性病変は原則除外とした。治療方針決定のため内分泌検査で下垂体機能異常の有無を、眼科的検査で視機能障害の有無を調べる。機能性下垂体腺腫と診断された場合は、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。一方、非機能性腺腫の場合、画像診断で視神経・視交叉への圧迫の有無および視機能障害の有無などにより手術療法が推奨される。手術療法を選択しない場合には経過観察する。

#### 8) 自己免疫性視床下部下垂体炎

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き：まえがきに視床下部下垂体炎の概念を記載した。近年注目されているIgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体炎および免疫チェックポイント阻害剤などの薬剤性下垂体炎について言及した。リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断によるため、類似病変を示す諸疾患の鑑別が最も重要であり、ステロイド治療の適否を十分に検討し、治療前に病変部の生検による組織学的検索を推奨した。

#### D. 考察

間脳下垂体機能障害を呈する疾患について、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、新しい治療法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する治療の手引きについて改訂を行った。その結果、1) 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、2) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き、3) プ

ロラクチン分泌過剰症の診断と治療の手引き、4) 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、5) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き、6) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療の手引き、7) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き、8) 下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症）の診断と治療の手引き、9) 偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き、10) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引きが平成 26～28 年度の研究事業として策定された。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、今後も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。

間脳下垂体機能障害を呈する疾患は、多種多様な原因により引き起こされる。内分泌障害の面から、ゴナドトロピン分泌異常症、PRL 分泌異常症、GH 分泌異常症、TSH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、バゾプレシン分泌異常症に大きく分類され、それぞれ分泌亢進症と分泌低下症がある。これらの機能的診断名は必ずしも一般化されておらず、疾病登録において混乱の原因となっていることも今後解決すべき課題である。

#### E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、PRL 分泌過剰症、バゾプレシン

分泌低下症(中枢性尿崩症)、バズプレシン分泌過剰症(SIADH)、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症(GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症)、偶発性下垂体腫瘍(インシデンタローマ)、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して診断と治療の手引きを改訂した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインにより、効率よい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。

#### F. 健康危険情報

特記すべきものなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・島津章

1. Yoshizawa M, Ieki Y, Takazakura E, Fukuta K, Hidaka T, Wakasugi T, Shimatsu A. Successful pregnancies and deliveries in a patient with evolving hypopituitarism due to pituitary stalk transection syndrome: role of growth hormone replacement. *Internal Medicine*, 56(5), 527-530, 2017,3.
2. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-thyrotropin autoantibodies in patients with macro-thyrotropin and long-term changes in macro-

thyrotropin and serum thyrotropin levels. *Thyroid*, 27(2), 138-146, 2017,2.

3. 島津章: 中枢神経病変 下垂体炎を中心に. 特集「IgG4 関連疾患: 全身から肝胆膵の病態に迫る」, *肝胆膵*, 73(4), 577-583, 2016年10月.
  4. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(4), 603-608, 2016,4.
  5. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T, Hilliard A, Tian C, Sauter N, Biller BMK, Bertagna X. Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*, 19(2), 138-148, 2016,4.
  6. Shimatsu A, Nagashima M, Hashigaki S, Ohki N, Chihara K. Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly. *Endocrine Journal*, 63(4), 337-347, 2016,4.
- ・横谷進
1. Katsumata N, Shimatsu A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, Yokoya S, Tatsumi KI,

- Mochizuki T, Anzo M, Tanaka T. Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan. *Endocr J*, 63(10), 933-936, 2016,10.
2. Maeda E, Higashi T, Hasegawa T, Yokoya S, Mochizuki T, Ishii T, Ito J, Kanzaki S, Shimatsu A, Takano K, Tajima T, Tanaka H, Tanahashi Y, Teramoto A, Nagai T, Hanew K, Horikawa R, Yorifuji T, Wada N, Tanaka T. Effects of financial support on treatment of adolescents with growth hormone deficiency: a retrospective study in Japan. *BMC Health Serv Res*, 16(1), 602, 2016,10.
  3. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol*, 25(2), 45-57, 2016,4.
- 峯岸敬
1. Suwa H, Kishi H, Imai F, Nakao K, Hirakawa T, Minegish T. Retinoic acid enhances progesterone production via the cAMP/PKA signaling pathway in immature rat granulosa cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 8, 62-67, 2016,8.
- 山田正三
1. Edo N1, Morita K, Suzuki H, Takeshita A, Miyakawa M, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Takeuchi Y. Low insulin resistance after surgery predicts poor GH suppression one year after complete resection for acromegaly: a retrospective study. *Endocr J*, 63(5), 469-477, 2016.
- 柳瀬敏彦
1. Akehi Y, Hashimoto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiyama T, Yanase T. Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case. *Endocrine J*, 64(2), 157-162, 2017,2.
  2. Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiyama T, Yanase T. Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line. *PLOS ONE*, 11(10), e0164131, 2016,10.
  3. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal

insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.

• 沖隆

1. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.
2. Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv*, 2(8), e1501723, 2016,8.

• 中里雅光

• 有田和徳

1. Fujio S, Takano K, Arimura H, Habu M, Bohara M, Hirano H, Hanaya R, Nishio Y, Koriyama C, Kinoshita Y, Arita K. Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 175(4), 325-333, 2016,10.

2. Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K. The surgical side effects of pseudocapsular resection in non-functioning pituitary adenomas. *World Neurosurgery*, 93, 430-435, 2016,9.

3. Arimura H, Hashiguchi H, Yamamoto K, Shinnakasu A, Arimura A, Kikuchi A, Deguchi T, Habu M, Fujio S, Arita K, Nishio Y. Investigation of the clinical significance of the growth hormone-releasing peptide-2 test for the diagnosis of secondary adrenal failure. *Endocrine Journal*, 63(6), 533-544, 2016,6.

4. Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Ohtaki M, Usui S, Arita K, Sugiyama K, Kurisu K. Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors. *Neurosurgical Review*, 39(2), 207-213, 2016,4

• 岩崎泰正

1. Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Murao K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T. Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting

- SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J Biol Chem*, 292(26), 10791-10800, 2017,1.
2. Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H. CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR $\alpha$ . *Sci Rep*, 6, 39182, 2016,12.
  3. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.
  4. Kaulage M, Maji B, Bhat J, Iwasaki Y, Chatterjee S, Bhattacharya S, Muniyappa K. Discovery and Structural Characterization of G-quadruplex DNA in Human Acetyl-CoA Carboxylase Gene Promoters: Its Role in Transcriptional Regulation and as a Therapeutic Target for Human Disease. *J Med Chem*, 59(10), 5035-5050, 2016,5.
  5. 岩崎泰正: 下垂体におけるプロオピオメラノコルチン遺伝子発現調節機構に関する研究, 日本下垂体研究会誌, 4, 1-5, 2017年.
  6. 岩崎泰正: 内分泌刺激試験の必要性は?, 総合診療, 27, 1084, 2017年.
  7. 西山充, 岩崎泰正: 下垂体前葉機能低下症, 最新医学, 71, 1913-1919, 2016年.
- ・山田正信
1. Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(2), 566-575, 2017,2.
- ・菅原明
1. レハナ・パービン, 箱田明子, 島田洋樹, 横山敦, 菅原明: デキサメサゾンによる POMC 遺伝子転写抑制における NeudoD1 の作用, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 27, 5, 2016.
  2. 菅原 明, 笹野公伸, 阿部二郎, 佐藤郁郎, 田中遼太, 笠島敦子, 高橋里美, 伊藤貞嘉: 転移性腫瘍を摘出して寛解に至った異所性 ACTH 産生腫瘍の一例, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 27, 60, 2016.
- ・有馬寛
1. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci*, 78(4), 349-358, 2017,2.
  2. 岩間信太郎, 有馬寛: 免疫チェックポイント阻害療法における

- 免疫性有害事象, *Current Therapy*, 35(2), 63-67, 2017年2月.
3. 有馬寛: 中枢性尿崩症の病態と治療, *名古屋内科医会会誌*, 149, 60-72, 2017年2月.
  4. Iwata N, Iwama S, Sugimura Y, Yasuda Y, Nakashima K, Takeuchi S, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Goto M, Banno R, Caturegli P, Koike T, Oshida Y, Arima H. Anti-pituitary antibodies against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis. *Pituitary*, 2016,11.
  5. 有馬寛: ADH 分泌異常症, 新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床, 71(10), 1908-1912, 2016年10月.
  6. 有馬寛: 低Na血症と骨粗鬆症・骨折との関係: スステマティックレビューとメタ解析, *Fluid Management Renaissance*, 6(3), 75-76, 2016年7月.
- ・ 梶村益久
1. Shibue K, Fujii T, Goto H, Yamashita Y, Sugimura Y, Tanji M, Yasoda A, Inagaki N. Rapid exacerbation of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Medicine (Baltimore)*, 96(9), e6034, 2017,3.
  2. Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S, Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y. NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats. *Exp Neurol*, 287, 65-74, 2017,1.
3. Takeuchi S, Iwama S, Takagi H, Kiyota A, Nakashima K, Izumida H, Fujisawa H, Iwata N, Suga H, Watanabe T, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y. Tomosyn Negatively Regulates Arginine Vasopressin Secretion in Embryonic Stem Cell-Derived Neurons. *PLoS One*, 11(10), e0164544, 2016,10.
  4. Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y, Arima H, Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y. Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments. *J Am Soc Nephrol*, 27(3), 766-780, 2016,5.
- ・ 高橋裕
1. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. *Endocr J*, 63(11), 953-963, 2016,11.
  2. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y,

- Ogawa W, Takahashi Y. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep*, 6, 34605, 2016,10.
3. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. *Growth Horm IGF Res*, 29, 4-10, 2016,8.
  4. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. *Internal Med*, 55(13), 1685-1690, 2016.
  5. Matsumoto R, Takahashi Y. Teromere A complex end of a chromosome; Telomeres and cellular senescence in metabolic and endocrine disease. In *Tech*, Chapter 7, 143-162, 2016.
  6. 高橋裕: 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク, *最新医学*, 71, 63-66, 2016.
  7. 坂東弘教、井口元三、高橋裕: トピックス 新たな疾患概念 抗PIT-1 抗体症候群, *医学の歩み*, Vol.257, No.12, 1256-1258, 2016.
  8. 高橋裕: 老化に伴う内分泌系の変化と栄養・代謝, *基礎老化研究*, 40, 31-36, 2016.
  9. 高橋裕: 内分泌疾患におけるアンメットメディカルニーズ 下垂体前葉疾患, *ホルモンと臨床*, 62, 3-8, 2016.
  10. 高橋裕: 下垂体疾患~新しい治療薬への期待, *Medical Practice*, Vol.33, No.11, 1672-1675, 2016.
  11. 高橋裕: 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症, *Medicina*, 53, 2091-2094, 2016.
  12. 高橋裕: 疾患特異的 iPS 細胞の下垂体疾患への応用, *BIO clinica*, 31, 48-50, 2016.
- ・大月道夫
1. Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, Otsuki M, Shimomura I. Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients. *Endocr J*, 63(11), 965-976, 2016,11.
  2. Otsuki M, Kitamura T, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai M, Morita S, Kasayama S, Shimomura I, Koga M. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr J*, 63(11), 1017-1023, 2016,11.
  3. Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, Mukai K, Onodera T, Miyata Y, Hamasaki T, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, Otsuki M, Shimomura I. Nur77 gene expression levels were



involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease. *Endocr J*, 63(6), 545-554, 2016,6.

・片上秀喜

1. 片上秀喜: リンパ球性下垂体炎, *medicina*, 53(13), 2122-2128, 2016年12月.
2. Fukuoka K, Katakami H, Matsutani M, Nishikawa R. Human chorionic gonadotropin is detected in cerebrospinal fluid of most germinomas and may be a prognostic factor: assessment using by a highly sensitive enzyme immunoassay. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 18(5), 573-577, 2016,11.
3. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 福原紀章, 田原重志, 松野彰, 寺本明, 山田正三: 下垂体腺腫摘除手術の術野血あるいは海綿静脈洞サンプリング血中の視床下部ホルモン測定によるヒト視床下部機能の評価, *本内分泌学会雑誌*, 92(suppl), 14-16, 2016年7月.
4. Tadokoro R, Katakami H, Taniyama M. A case of metastatic pancreatic neuroendocrine tumor that progressed to ectopic ACTH syndrome with GHRH production. *Internal Medicine*, 55(20), 2983, 2016.
5. Murakami K, Katakami H, Sasano

K. Pancreatic Solitary Fibrous Tumor Causing Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 436, 268-273, 2016.

6. Ohara N, Katakami H, Kamoi K. Graves' disease and isolated adrenocorticotropin deficiency relating to a biologically inactive form of adrenocorticotropic hormone : A case report and literature review. *Internal Medicine*, 55(18), 2649-2658, 2016.

・清水力

1. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi T, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline, *Endocrinol J*, 63(9), 765-784, 2016,9.
2. Omotehara S, Nishida M, Satoh M, Inoue M, Kudoh Y, Horie T, Homma A, Nakamaru Y, Hatanaka KC, Shimizu C. Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. *J Med Ultrason* (2001), 43(2), 257-262, 2016,4.

2. 学会発表

・島津章

1. 島津章: 免疫チェックポイント阻害薬における内分泌障害その対策, 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 兵庫, 2017 年 7 月.
  2. 島津章: 下垂体疾患の診療 Update, 第 6 回内分泌・代謝疾患セミナー, 長崎, 2017 年 6 月.
  3. 田原重志, 浜野久美子, 亀田亘, 西澤茂, 清水力, 田中祐司, 金子朋美, 村上真美, 島津章: Efficacy and safety of pasireotide LAR in Japanese patients with acromegaly and pituitary gigantism: A randomized, multicenter, phase II trial results. 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月.
- ・横谷進
1. Yokoya S. Long term outcome of daily rhGH treatment in short children born SGA –Follow up to near adult height-. 第 61 回日本新生児成育医学会・学術集会, 大阪, 2016,12.
- ・中里雅光
1. 米川忠人, 中里雅光: 口渴感の乏しい中枢性尿崩症を呈する頭蓋咽頭腫術後患者に対して DDAVP 皮下注射から口腔内崩壊錠へ切り替えた 3 症例, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2017 年 2 月
  2. 米川忠人, 山口秀樹, 中里雅光: 間質性肺炎を合併した GH1 欠損症の一例, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
  3. 米川 忠人, 山口秀樹 清水浩一郎, 中里雅光: 女性高プロラクチン血症患者の臨床転帰, 第 89 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2016 年 4 月
  4. 山口秀樹, 米川忠人, 清水浩一郎, 迫田秀之, 吉田守克, 宮里幹也, 中里雅光: 新規キスペプチン受容体変異 (Pro147Leu) による思春期欠損症の機能解析, 第 89 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2016 年 4 月
- ・山田正信
1. 堀口和彦, 松本俊一, 吉野聡, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 先端巨大症における中枢性甲状腺機能低下症の特徴, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.
  2. 小澤厚志, 山田正信: 寒冷環境下での視床下部-下垂体-甲状腺系における TRH の役割, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.
  3. 渡邊琢也, 山田正信: 視床下部-下垂体-甲状腺系のレプチンによる制御機構の解析, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.
  4. 堀口和彦, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 先端巨大症と非機能

性下垂体腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月.

・菅原明

1. レハナ・パービン, 箱田明子, 島田洋樹, 清水恭子, 野呂英理香, 岩崎泰正, 横山敦, 菅原明: グルココルチコイドによる Pomc 遺伝子転写抑制における転写因子 NeuroD1 の作用, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2017 年 2 月
2. Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Shimizu K, Yokoyama A, Sugawara A. Involvement of NeuroD1 on the negative regulation of Pomc expression by glucocorticoid in AtT20 cells. The Endocrine Society 98th Annual Meeting, Boston, 2016,4

・有馬寛

1. 有馬寛: A new in vitro model using mouse iPS cells to study endoplasmic reticulum stress in vasopressin neurons, 第 94 回日本生理学会, 静岡, 2017 年 3 月
2. 椽谷昌佳, 萩原大輔, 宮田崇, 森下啓明, 光本一樹, 須賀英隆, 有馬寛: 4-PBA は家族性中枢性尿崩症の小胞体ストレスを軽減するーモデルマウスを用いた検討ー, 第 27 回バズプレシン研究会, 東京, 2017 年 1 月
3. 桜井華奈子, 山下りか, 新妻さつき, 上野孝之, 岩間信太郎, 梶村

益久, 在原善英: 妊娠後期発祥のリンパ球性漏斗下垂体後葉炎による尿崩症の一例 第 25 回臨床内分泌 Update, 埼玉, 2016 年 11 月

4. 小林朋子, 岩間信太郎, 安田康紀, 岩田尚子, 梶村益久, 安藤雄一, 秋山真志, 長谷川好規, 有馬寛: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 (臨床研究第一報), 第 25 回臨床内分泌 Update, 埼玉, 2016 年 11 月
5. 岩田尚子, 岩間信太郎, 安田康紀, 梶村益久, 有馬寛: IgG4 関連下垂体炎における抗下垂体抗体の解析, 第 43 回神経内分泌学会総会, 静岡, 2016 年 10 月
6. 有馬寛: 低ナトリウム血症, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2016 年 11 月
7. 有馬寛: 間脳下垂体「後葉疾患」, 第 3 回生涯教育講習会 (日本内分泌学会), 埼玉, 2016 年 11 月
8. Naoko Iwata, Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Yoshinori Yasuda, Hiroshi Arima. Autoantibodies against corticotrophs as a biomarker for IgG4-related hypophysitis. Neuroscience 2016, San Diego, 2016,11.
9. 椽谷昌佳, 萩原大輔, 宮田崇, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: 家族性中枢性尿崩症モデルマウスに対するケミカルシャペロン 4-Phenylbutyric acid の治療効果の

- 検討, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
10. 萩原大輔, 宮田崇, 椛谷昌佳, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: バゾプレシンニューロンと小胞体ストレス 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
  11. 笠井貴敏、須賀英隆、榊原真弓、大曾根親文、水野正明、有馬寛: ヒト多能性幹細胞から下垂体前葉と視床下部の同時誘導, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
  12. 須賀英隆、光本一樹、山田登美子、加納麻弓子、水野正明、有馬寛: マウス ES 細胞から視床下部神経への誘導法ではグリア細胞も出現する, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
  13. 岩間信太郎、小林朋子、安田康紀、岩田尚子、横田憲二、椛村益久、安藤雄一、秋山真志、有馬寛: イピリムマブ誘発下垂体炎 2 例の下垂体機能検査および MRI 画像変化に関する検討, 第 43 回神経内分泌学会総会, 静岡, 2016 年 10 月
  14. 岩間信太郎、有馬寛: 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム, 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2016 年 9 月
  15. 萩原大輔, 椛谷昌佳, 盧文君, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: AVP-Venus マウスの視床下部器官培養における AVP 大細胞性ニューロンの検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
  16. 笠井貴敏、須賀英隆、大曾根親文、水野正明、有馬寛: ヒト iPS 細胞から下垂体前葉組織への分化誘導, 第 89 回日本内分泌学会学術集会総会, 京都, 2016 年 4 月
  17. 光本一樹、須賀英隆、山田登美子、有馬寛: 家族性中枢性尿崩症における疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明へ, 第 89 回日本内分泌学会学術集会総会, 京都, 2016 年 4 月
  18. 岩間信太郎、椛村益久、安田康紀、岩田尚子、中島孝太郎、有馬寛: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーである抗ラブフィリン 3A 抗体の小児例における有用性の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
- ・椛村益久
1. 椛村益久: 低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群 —病態と治療—, 第 27 回バゾプレシン研究会, 2017 年.
  2. 椛村益久: 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 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  3. 中島孝太郎、椛村益久、安田康紀、岩田尚子、岩間信太郎、有馬寛: 下垂体後葉において Rabphilin3a

- と相互作用する 120kDa 蛋白の同定とその機能解析, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
4. 岩間信太郎, 梶村益久, 安田康紀, 岩田尚子, 中島孝太郎, 有馬寛: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーである抗ラブフィリン 3A 抗体の小児例における有用性の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  5. 西岡 宏, 井下尚子, 梶村益久, 岩間信太郎, 鈴木尚宜, 竹下章, 福原紀章, 岡田満夫, 竹内靖博, 大磯ユタカ, 山田正三: 尿崩症で発症し下垂体炎が疑われた症例における血中 IgG4、組織像と抗 Rabphilin-3A 抗体の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  6. Naoko Iwata, Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Yoshinori Yasuda, Hiroshi Arima. Autoantibodies against corticotrophs as a biomarker for IgG4-related hypophysitis. *Neuroscience*, 2016.
  7. Suda K, Fukuoka H, Mukai M, Ono K, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nishizawa H, Takahashi M, Sasano H, Ogawa W, Takahashi Y. A case of cardiac myxoma and subclinical cushing syndrome associated with a novel mutation in fumarate hydratase (FH) gene and the significance of mutation in FH gene in adrenal tumors. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  8. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Mokubo A, Tojo K, Ogawa W, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome as a novel thymoma-associated endocrinopathy. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  9. Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Increased prevalence of pancreatic cystic neoplasms in patients with acromegaly. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  10. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. A novel action of IGF-I: IGF-I ameliorates hepatic fibrosis by inducing cellular senescence of hepatic stellate cells. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 下垂体疾患のパールとピットフォール-症例から学ぶ, 第 36 回日本脳神経外科コンGRESS学術総会, 2016.
  2. 高橋裕: GH-IGF-I 系の病態と老化における意義, 第 43 回神経内

- 分泌学会学術集会, 静岡, 2016.
3. 高橋裕、坂東弘教、福岡秀規、井口元三: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念「抗 PIT-1 抗体症候群」, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.
  4. 高橋裕: 成長ホルモン分泌不全症におけるトランジションの課題とトピックス, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.
  5. Takahashi Y. The essential role of GH/IGF-I in liver. the 58th Annual Congress of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition Malaga, 2016.
  6. Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Ito J, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y. The usefulness of salivary cortisol for a marker of therapy evaluation in patients with Cushing's syndrome. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
- ・田原重志
1. 田原重志, 野村竜太郎, 服部裕次郎, 石坂栄太郎, 大山健一, 石井雄道, 安達忍, 鈴木一郎, 喜多村孝幸, 寺本 明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術における頭蓋内血管合併症とその対策, 一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016 年 9 月
  2. 田原重志, 服部裕次郎, 石坂栄太郎, 大山健一, 石井雄道, 寺本 明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的手術における新たな ICG 蛍光内視鏡(KARL STORZ NIR/ICG-System)の有用性, 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 2016 年 9 月
  3. 田原重志: 下垂体領域の最近の知見, 第 17 回日本分子脳神経外科学会, 東京, 2016 年 8 月
  4. Shigeyuki Tahara, Kumiko Hamano, Wataru Kameda, Shigeru Nishizawa, Chikara Shimizu, Yuji Tanaka, Tomomi Kaneko, Mami Murakami, Akira Shimatsu. Results from a randomized, multicenter, phase II trial of pasireotide LAR in Japanese patients with acromegaly and pituitary gigantism. 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
  5. 田原重志: 診断に苦慮した気管支カルチノイドによる周期性クッシング症候群の一例(CPC 病理コメンテーター), 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
- ・大月道夫
1. 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 下村伊一郎: TSH 日内変動を用いた新たなクッシング症候群診断法: TSH ratio, (シンポジウム 6) 機能性下垂体腺腫の疫学: 早期発見・スクリーニングに何が必要か, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016

2. 玉田大介, 北村哲宏, 大月道夫, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 下垂体腫瘍患者におけるサブクリニカルクッシング病の頻度とその臨床的意義, 第 23 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 倉敷, 2016
3. 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 向井康祐, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響, 第 23 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 倉敷, 2016
4. 押野 悟, 後藤 雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 木下 学, 泉本修一, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 頭蓋咽頭腫の長期機能予後と視床下部障害, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016
5. 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴, 大月道夫, 下村伊一郎: クッシング症候群術後甲状腺ホルモンの変動とその臨床的意義, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016
6. 後藤雄子, 押野 悟, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 高齢者における下垂体腫瘍の臨床特性および治療指針, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
7. 早川友朗, 玉田大介, 向井康祐, 村田雅彦, 林 令子, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP2 負荷試験による視床下部下垂体副腎機能評価の意義(QOL を考慮した検討), 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
8. 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 下垂体占拠性病変を有する患者における Subclinical Cushing 病の頻度とその臨床的意義, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
9. 玉田大介, 村田雅彦, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 続発性副腎不全患者におけるヒドロコルチゾン補充量による生活の質および代謝への影響-ランダム化比較試験-, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
10. 和田万葉, 宮下和幸, 高原充佳, 安田哲行, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 急激な体重減量後に視床下部性下垂体機能低下症を来たし, その後の経過を追跡し得た 1 例, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
11. 仁科周平, 和田万葉, 向井康祐, 小澤純二, 呉村有紀, 押野 悟, 齋藤洋一, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久, 大月道夫, 下村伊一郎: 診断に難渋した TSH 不適切分泌症候群(SITSH)の 1 例, 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, 和歌山, 2016
12. 林 令子, 宮下和幸, 向井康祐, 北村哲宏, 小澤純二, 今川彰久, 工藤敏啓, 大月道夫, 下村伊一郎: 抗 PD-L1 抗体 Avelumab 治療中に ACTH 単独欠損症を認めた胃癌の一例, 第 26 回臨床内分泌学会学術総会, 京都, 2016

泌代謝 Update, 東京, 2016

13. 玉田大介, 北村哲宏, 村田雅彦, 大月道夫, 下村伊一郎 : 続発性副腎不全における低用量ヒドロコルチゾン補充は QOL 低下をきたす-ランダム化比較試験, 第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 大分, 2016

・井野元智恵

1. 井野元智恵: 下垂体腫瘍の new WHO 分類～臨床へ与えるインパクト 病理学的観点から, 第 21 回日本臨床内分泌病理学会学術総会, 2017
2. 井野元智恵: 教育セミナー トルコ鞍近傍腫瘍の病理, 第 35 回日本脳腫瘍病理学会学術集会, 2017
3. 井野元智恵: コメンテーター・CPC/症例検討 2 視床下部下垂体の炎症性疾患 Overview, 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017
4. 井野元智恵, 長村義之: ホルモン非産生下垂体腫瘍における病理診断, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2017
5. 井野元智恵, 長村義之: 下垂体腫瘍 病理学的診断はどこまで必要か 機能性腺腫の病理診断, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016
6. Chie Inomoto, RY Osamura. New biomarkers for aggressive pituitary tumors. International symposium on pituitary gland and related systems(ISPGRS), 2016.
7. 井野元智恵, 長村義之: 「病理と臨床クロストーク」下垂体下垂

体腫瘍 病理診断学的見地から, 第 20 回日本内分泌病理学会学術総会, 2016

8. 井野元智恵, 長村義之: 下垂体疾患の病理診断 ABC, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- ・梶村益久他: 米国特許 リンパ球性漏斗下垂体後葉炎のバイオマーカー及びその用途, 特許番号: 9,372,189, 特許登録日: 2016 年 6 月 21 日, 出願人 国立大学法人名古屋大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



## (資料 1.) 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

### 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  $0.4 \mu\text{g/L}$  (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) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低栄養状態、思春期・青年期では血中 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、ブ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  $\geq 22\text{mm}$  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

### 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) 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

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)

血中IGF-I濃度基準範圍

平成24年改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	214	301	405	526	18	188	247	326	431	574
143	210	292	389	501	19	182	238	311	408	539
142	204	280	368	470	20	175	226	293	381	499
139	197	265	345	436	21	168	214	275	355	459
135	188	251	323	405	22	161	204	259	331	425
131	180	237	304	379	23	155	195	247	312	397
128	173	226	287	356	24	151	189	237	297	375
125	167	216	273	337	25	147	183	228	286	358
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	120	157	199	250	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

## GH分泌過剰症

### <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  
臨床的活動性および合併症の進行を認める

## 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。術前のソマトスタチン誘導体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。

###### a ソマトスタチン誘導体 注射

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。

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。

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤は、4週間に1回、60-120mgを臀部深部皮下注射する。

###### b 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。

###### c ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸ブロモクリプチンを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症性下垂体腺腫(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)。カベルゴリンを中等量以上用いる際には、心臓弁膜症発症のリスクに関する説明と定期的な心エコーが望ましい。

単独の薬物療法でコントロールが不良の場合には併用療法についても検討する。

##### 3) 放射線療法

手術後寛解に至らず、薬物療法により効果が不十分な場合で、外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合(注)、あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療(ガンマナイフ、サイバーナイフなど)を第一選択とする。

(注) 外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術を考慮する。

## 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い予後に影響することが多いので積極的に評価を行い適切に治療する。

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、甲状腺癌)

## 4 治療効果の判定

治療効果の判定はまず血中 IGF-1 が年齢・性別基準範囲内となったか否か(注1)で判定し(IGF-1 正常化、非正常化)、治療法によってブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値の値とともに判定する。

### 手術の治療基準 (注2)

#### 1. 寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、かつブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が  $0.4 \mu\text{g/L}$  未満(注3)である。臨床的活動性を示す症候(注4)がない。

#### 2. 部分寛解

1 および 3 のいずれにも該当しないもの

#### 3. 非寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超え、かつブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が  $0.4 \mu\text{g/L}$  以上である。臨床的活動性を示す症候がある。

### 薬物治療のコントロール基準

#### 1. コントロール良好

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、臨床的活動性を示す症候がない。

#### 3. コントロール不良

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超え、臨床的活動性を示す症候がある。

### 放射線治療のコントロール基準

手術の基準に準ずる。

(注1) 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-1 値は低

値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

(注2) 術後すぐには IGF-I は正常化しないことがあるので、IGF-I の判定は術後 3~6 か月で行う。

(注3) 寛解のカットオフ値は便宜的に  $0.4 \mu\text{g/L}$  (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) に設定する。

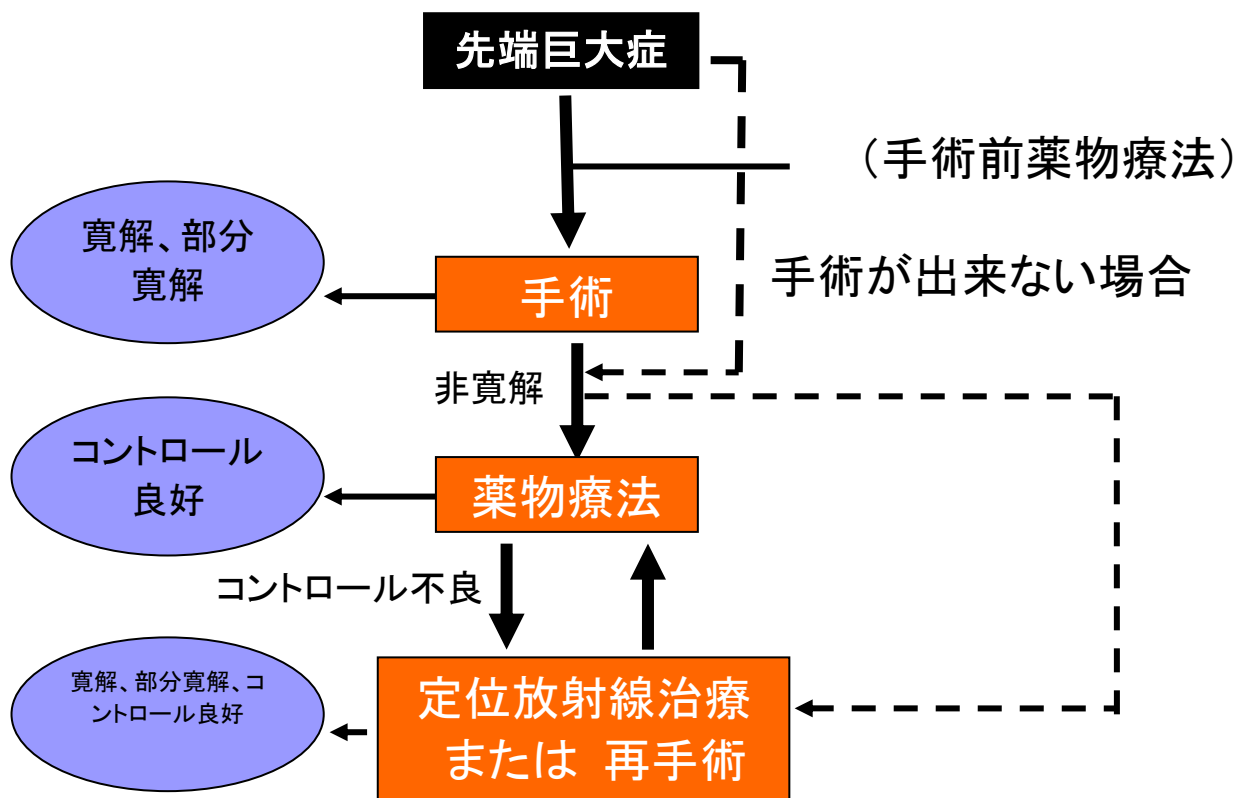
(注4) 頭痛 (本症に起因すると思われる頭痛 (発症時期、頑固さ、酢酸オクトレオチド著効などから判断する) を指す。典型的な血管性頭痛 (偏頭痛) や筋緊張性頭痛は除く)、発汗過多、感覚異常 (手根管症候群を含む)、関節痛のうち 2 つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

## 5 治療指針

- 1 寛解の場合、定期的 (1 年以後は 6 か月~1 年ごとに) 経過を観察する。
- 2 部分寛解ならびにコントロール良好の場合、定期的に観察し (注)、治療効果を再判定する。合併症などを評価して、経過を観察、または治療法の変更・追加を考慮する。
- 3 非寛解ならびにコントロール不良の場合、合併症などを評価して、治療法の変更・追加を考慮する。

(注) 血中 IGF-1, GH 値は手術・放射線治療の場合は術後 3 年間は、3 ヶ月ごと、それ以降は 6~12 か月毎に測定する。疑わしいときはブドウ糖負荷試験を行い、MRI で残存腫瘍や再発腫瘍を探索する。薬物治療の場合は 1~3 か月ごとに検査する。

(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。



## (資料 2.) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き

### 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

#### 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 $\mu\text{g}$ )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(3)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 µg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 µg/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。

## クッシング病 ＜重症度分類＞

- 軽症： 血清コルチゾール濃度 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満  
尿中遊離コルチゾール排泄量 80  $\mu\text{g}/\text{日}$ 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  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上  
尿中遊離コルチゾール排泄量 80  $\mu\text{g}/\text{日}$ 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

## クッシング病の治療の手引き

### I 治療の目的

クッシング病は治療しなければ、心血管疾患、脳血管疾患、重症感染症、骨折などの合併症のため、致命的となる疾患である。これら高コルチゾール血症を速やかに是正し、生命予後およびQOLを改善する。

### II 治療の種類

1 ACTH又はコルチゾール分泌過剰の改善:手術療法、薬物療法、放射線療法がある。効果的な治療によってコルチゾールを正常化させると、予後は改善し、QOLが改善する。

#### 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、放射線療法を考慮する。手術によって腫瘍が完全摘出されると、二次性副腎不全になることで、グルココルチコイドの補充が一定期間必要となる。術後のグルココルチコイド補充期間は、約1年から数年に及ぶこともある。

#### 2) 薬物療法

##### A) ACTH抑制療法

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。下垂体腫瘍に直接作用してACTH分泌を抑制する可能性があるものとしてドパミン作動薬(カベルゴリン、ブロモクリプチン)やソマトスタチン誘導体があるが、寛解率の高いものはなく、薬物治療が第一選択とはなりにくい。

##### a ドパミン作動薬

カベルゴリン1回1mgを上限として週に1回就寝前に経口投与する。Cushing病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。いずれも保険適用は無い。効果のある症例は30%未満とされ、長期に渡る効果は証明されていない。また、腫瘍縮小効果はみられない。

##### b 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。ランレオチド酢酸塩徐放性製剤は、4週間に1回60-120mgを臀部深部皮下注射する。いずれも保険適用は無い。

現在、ソマトスタチン受容体サブタイプ5に作用する新しいソマトスタチンアナログは治験中である。

##### B) コルチゾール抑制療法

現時点で保険適用となっている薬剤は、メチラポン、トリロスタン、ミトタンである。

#### a メチラポン

11 $\beta$ 水酸化酵素阻害薬であるメチラポンは、比較的即効性で効果の高い薬剤である。治療法として、内因性コルチゾールを充分抑制する量を内服しヒドロコルチゾンとを補充する方法と少量から開始し尿中遊離コルチゾールが正常化するまで増量する方法がある。前者としてメチラポン1回500～1000 mgを1日3回内服し、ヒドロコルチゾン15～20 mgを補充する。後者としては、メチラポン1回250 mg 1日1回から開始し、数日毎に適時増量する。緊急性のある場合は前者を推奨する。

#### b トリロスタン

トリロスタンは、3 $\beta$ ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬である。1回60 mg 1日3～4回内服で開始し、尿中遊離コルチゾールを指標に適時増量する。1日480 mgまでとする。効果発現は緩徐である。

#### c ミトタン

ミトタンは副腎皮質毒性があり萎縮・壊死を生じる。1回250～500 mg 1日3回内服で開始し、適時増量する。効果発現には期間を要する。副腎皮質の細胞障害が進行した場合、グルココルチコイドの補充が必要である。CYP3A4に影響するため、各種薬剤との相互作用に注意を要する。下垂体手術予定者には使用しない。

### 3) 放射線療法

手術後完全寛解に至らず、薬物療法により効果が不十分な場合で、外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合、あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフなど）を第一選択とする。外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術も十分に考慮する。

### 4) 合併症の治療

以下の合併症をとまなうことが多いので、対症的に治療する。

高血圧症、糖尿病、感染症、骨折、心血管障害、脳血管障害、心不全

### 2 治療効果判定

手術効果判定は、約1週間後に行う。前日のグルココルチコイド補充を休止あるいは少量デキサメタゾンに変更して行う。下垂体腺腫摘出術後1週間後の早朝血中コルチゾール1 $\mu$ g/dL未満であれば、寛解の可能性が高い。それ以外の場合は、慎重に経過を観察し、寛解に至らない場合は追加療法を考慮する。

## (資料3.) プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引き

### PRL分泌過剰症の診断の手引き

#### 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-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。



## 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

## 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、妊娠成立後は服薬を中止すること、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する。高用量のカベルゴリンを長期間投薬されたパーキンソン病患者の一部に心臓弁膜症が報告されており、Macroprolactinomaに対してカベルゴリンを高用量で長期間投与する際は注意を要する。
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)。ドパミン作動薬を2年以上服薬し、血中PRLの正常化や下垂体腫瘍の消失が得られた場合、ドパミン作動薬の減量や中止を検討する。

## (資料 4.) 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

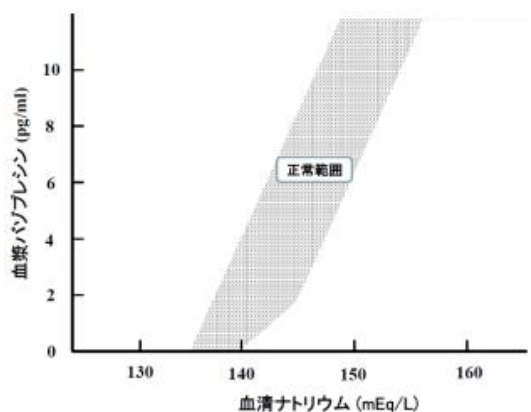
### バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き

#### 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<sup>注1)</sup>。
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<sup>注2)</sup>。



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(m<sup>2</sup>)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。

## 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(m<sup>2</sup>)以上 2700mL/日/体表面積(m<sup>2</sup>)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(m<sup>2</sup>)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

## 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. バゾプレシンの誘導体であるデスマプレシンにより治療を行う。デスマプレシンには点鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）と口腔内崩壊錠があり、点鼻製剤では  $2.5 \mu\text{g}$ /回、口腔内崩壊錠では  $60 \mu\text{g}$ /回を、それぞれ 1 日 1 回から治療を開始する。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧（または比重）、血清ナトリウム濃度、体重などを毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する（通常の使用量は点鼻製剤： $2.5\sim 10 \mu\text{g}$ /回、1 日 2 回；口腔内溶解錠： $60 \mu\text{g}$ /回、1 日 2～3 回）。この際に血清ナトリウム濃度が基準下限値を下回らないように注意する。意識障害時、または周術期管理など短時間に水出納が大きく変化する可能性のある場合は、水溶性ピトレスシンの希釈液を経静脈的に投与する場合もある（ただし保険適応外）。
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ハイドロコルチゾンの補充を行うが、この際に多尿が顕著化することがあるので留意する。

## (資料5.) バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) 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：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

## 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投与する〔成人の場合1日200 mEq (12 g)〕。
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3%食塩水を点滴にて投与する。また、フロセミドの静脈内注射も適宜併用する。その際、浸透圧性脱髄症候群の出現を防止するために血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、血清ナトリウム濃度上昇を24時間で10 mEq/L以下、48時間では18 mEq/L以下とする。また、血清ナトリウム濃度が120 mEq/Lに達するか低ナトリウム血症に伴う神経症状（意識障害）が改善した時点で3%食塩水の投与は中止する。補正前の血清ナトリウム濃度が110 mEq/Lを下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などの危険因子を伴う場合は、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する。
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、成人にはバゾプレシンV2受容体拮抗薬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。

参考：欧米ではバゾプレシンV2受容体拮抗薬がバゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療に用いられているが、国内では心不全と肝硬変以外の適応は未認可である。

## (資料6.) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き

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。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状に加えてゴナドトロピン値の高値を示すことがある。

### I. 主症状

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7.) 下垂体TSH産生腫瘍の診断と治療の手引き

### 下垂体TSH産生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TSHβ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。（注3）
- (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したり、腫瘍圧排による分泌低下症状を呈することがある。
- (4) 稀であるが異所性TSH産生腫瘍がある。
- (5) 抗T4抗体や抗T3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。また、アミオダロンなどヨウ素含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でもTSHが測定されることがある。

（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）。

（注3）少数例では反応を認める。

#### IV 除外項目

甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。甲状腺ホルモン受容体Bの遺伝子診断が役立つ。

---

#### [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。

## 下垂体性 TSH 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する。

軽症： 血清遊離 T4 濃度 施設基準上限～2.0ng/dL 未満  
臨床症状に乏しい

重症： 血清遊離 T4 濃度 2.0ng/dL 以上  
TSH 以外の下垂体ホルモン過剰あるいは低下を認める  
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

## 下垂体TSH産生腫瘍の治療の手引き

多くの症例が大きな線維化の強い腫瘍として発見され、海綿静脈洞や内頸動脈浸潤し、視神経を圧迫しているものも多い。従って、主に外科的に経蝶形骨洞垂体腺腫摘出術が行われている。その手術成績は従来不良と考えられて来たが、近年早期診断が可能となり、その手術成績の向上が報告されだしている。

手術を希望しないあるいはできない症例では、ガンマナイフ治療も行われているが、その有効性については今後の長期成績が待たれるところである。

プロラクチンとの混合腫瘍には、ブロモクリプチンやカベルゴリンなどのドパミン作動薬の効果があつた症例が報告されている。

甲状腺中毒症や血清TSHは、保険適応はないがソマトスタチンアナログ製剤によく反応し正常化する症例が多い。約50%の症例で腫瘍の縮小が、約75%の症例で視野障害の改善が報告されている。今後、ファーストラインの治療としてのソマトスタチンアナログ製剤の長期的なエビデンスが必要である。

周術期に甲状腺クリーゼを発症した症例も報告されており、術前の甲状腺機能の正常化は必要である。また、続発性の副腎機能低下症例に適切な副腎皮質ホルモン製剤の補充も必要である。

手術後の治療効果の判定には、甲状腺ホルモンの正常化や術後の一時的なTSHの測定感度以下への低下などが用いられているが、術前からTSHが基準値内の症例ではTSHは指標とならない。

大きな浸潤性の強い腫瘍が多いため再発例もみられ、術後も注意深い経過観察が必要である。

## (資料 8-1.) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

### I 主症候

- 1 成長障害があること
  - ①通常は、身体のみつきあいはとれていて、身長は標準身長（注1）の  $-2.0\text{ SD}$  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（注2）の  $-1.5\text{ SD}$  以下であること
  - ②通常は、身体のみつきあいはとれていて、身長は標準身長（注1）の  $-2.0\text{ SD}$  以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたるか否かを問わず標準値（注2）の  $-1.5\text{ SD}$  以下で経過していること
- 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（注3）や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合

### II 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験（注4）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（注5, 注6）：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、原則として負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分毎に測定した血清（漿）中GH濃度の頂値が  $6\text{ ng/ml}$  以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が  $16\text{ ng/ml}$  以下であること。

### III 参考所見

- 1 あきらかな周産期障害がある。
- 2 24時間あるいは夜間入眠後3～4時間にわたって20分毎に測定した血清（血漿）GH濃度の平均値が正常値に比べ低値である。
- 3 血清（漿）IGF-I値が正常値に比べ低値である。
- 4 骨年齢（注7）が暦年齢の80%以下である。

#### [判定基準]

##### 成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がIの1①を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候がIの2あるいは、Iの1②と3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

##### 成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候がIの1①または2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上



- を満たすもの。
2. 主症候がⅠの1①を満たし、Ⅱの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目を満たすもの。
  3. 主症候がⅠの1②と3を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

#### [病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

##### 重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候がⅠの1①を満たし、かつⅡの2種以上の分泌刺激試験におけるGH頂値がすべて3 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10 ng/ml以下）のもの。
- 2 主症候がⅠの2または、Ⅰの1②と3を満たし、かつⅡの1種類の分泌刺激試験におけるGH頂値が3 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10 ng/ml以下）のもの。

##### 中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「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6 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では16 ng/ml以下）のもの。

##### 軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注8）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

#### 注意事項

- （注1） 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- （注2） 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児11歳以上、女児9歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- （注3） 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）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） 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- （注5） 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
  - ◇ 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薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な

- 限り投薬を中止して検査する。
- ◇ 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
  - ◇ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (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) Tanner-Whitehouse-2 (TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle 法、TW2 原法または CASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。
- (注8) 諸外国では、非 GH 分泌不全性低身長症として扱う場合もある。
- (附1) 診断名は、1993 年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10 では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type II など) は、家族歴有り、早期からの著明な低身長 (-3 SD 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-I、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。
- (附3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。
- (附4) 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに主症候が 3 を満たす重症例を中心に、その後に成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

## (資料 8-2.) 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き

### 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

#### I 主症候および既往歴

- 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い、QOLが低下していることがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加などがある。
- 4 検査所見として体脂肪（内臓脂肪）の増加、除脂肪体重の減少、骨塩量減少、筋肉量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注2）の増加などがある。
- 5 頭蓋内器質性疾患（注3）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

#### II 内分泌検査所見

- 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、またはGHRP-2負荷試験を行い（注4）、下記の値が得られること（注5）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後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3 ng/ml以下である（注5、6）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が9 ng/ml以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値1.8 ng/ml以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす（注6）。
- 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値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注7）。

### [判定基準]

#### 成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2、3と4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5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分泌不全症の判定に用いられる（注8）。

#### 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、3と4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5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。
  - ◇ 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、 $\alpha$ -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。
- (附3) 本手引きは原則として18歳以上で用いるが、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、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

## 成人成長ホルモン分泌不全症の治療の手引き

### I 治療の基本

GH だけでなく、他の欠乏しているホルモンの補充療法が必要である。

治療の目的は、GH 分泌不全に起因すると考えられる易疲労感、スタミナ低下、集中力低下などの自覚症状を含めて生活の質(QOL)を改善し、体脂肪量の増加、除脂肪体重の減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を是正することである。GH 治療の適応に関して、成人 GH 分泌不全症と診断された患者のうち重症成人 GH 分泌不全症の診断基準を満たした患者を当面の対象とする。中等度成人 GH 分泌不全症患者に対する GH 治療の適応については今後の検討課題である。また小児期発症 GH 分泌不全症のうち一部が成人 GH 分泌不全症に移行するが、トランジション期に適切に診断し GH 治療を継続することが重要である。一般的に GH 治療においては、糖尿病患者、悪性腫瘍のある患者や妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌とされている。

### II GH 治療の実際

毎日就寝前に GH を皮下注射する。GH 投与は少量 (3 $\mu$ g/kg 体重/日) から開始し、臨床症状、血中 IGF-1 値をみながら 4 週間単位で増量し、副作用がみられず且つ血中 IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内に保たれるように適宜増減する。GH 投与上限量は 1mg/日とする。GH に対する反応性には個人差が大きいことから、kg 体重当たりで調整するより個体当たりで調整する方が良いとする意見もある。

有害事象として GH の体液貯留作用に関連する手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられるが、その多くは治療継続中に消失する。

治療経過中、定期的に血中 IGF-1 値を測定し、年齢・性別基準範囲内であることを確認する (注1)。体組成の改善、代謝障害の是正、QOL の改善など GH 治療の臨床効果を評価する。

(注1) : 血中 IGF-1 の測定は GH 投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回を目安とする。

### III 他のホルモンとの相互作用

GH 補充療法を開始した際に他のホルモンとの相互作用があるので注意が必要である。

#### 1. 甲状腺ホルモン

GH 投与により中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4 補充量の増加をきたすことがある。

#### 2. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモン投与量が増加することがある。

#### 3. エストロゲン

経口エストロゲン製剤では肝での IGF-I 産生を抑制するので貼付型エストロゲン製剤に比べて同一効果を得るのに高用量の GH が必要である。

#### 4. テストステロン

GH がテストステロンの作用を増強させ、特に治療初期に体液貯留作用増強することがある。

## (資料8-3.) ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き

### ACTH分泌低下症の診断の手引き

#### 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、インスリン投与量を場合によっては、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  $\mu\text{g/dL}$  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  $\mu\text{g}$ )に対する血中コルチゾールの反応 15  $\mu\text{g/dL}$  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  $\mu\text{g/dL}$  未満、CRH 試験に対する血中コルチゾール反応 18  $\mu\text{g/dL}$  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)

## 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(10～20 mg)とする。

維持療法として以下の例を示す。

#### 1. 2分割投与の場合：

コートリル®	10 mg/日の場合	朝 7.5 mg	夕 2.5 mg
	15 mg/日	朝 10 mg	夕 5 mg
	20 mg/日	朝 15 mg	夕 5 mg

#### 2. 3分割投与の場合

体重 (kg) × 0.12 mg で朝の投与量を決め、朝：昼：夕を3：2：1の比率で3分割投与すると、血中コルチゾール値がより生理的変動に近似する

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ので、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 ACTH分泌低下症(二次性副腎不全)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ことを推奨する。

## (資料8-4.) 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。

## (資料8-5.) ゴナドトロピン分泌低下症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、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。

## ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

### 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。精子形成のために一番期待される方法は、hCG-rFSH (hMG)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、挙児の希望がある時にhCG-rFSH (hMG)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で進める。

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) 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。または、hMG製剤：75-150単位/回、週2回筋注する。

hCG-rFSH 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ドトロピン(hCG)投与量を増減する(最高 5,000 単位/回)。rFSH(hMG)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 of 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-rFSH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。性腺ホルモン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開始すると、成人身長到達までに5～6 cm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ターゲ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10日程度、プロゲスターゲン製剤を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(10日間程度)にエストロゲン剤に加えてプロゲスターゲン剤を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。

## 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、卵巢過剰刺激症候群(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、卵巢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)漸増法 2)少量長期投与方法などの方法が試みられる。



## (資料8-6.) TSH分泌低下症の診断と治療の手引き

### TSH分泌低下症の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 耐寒能の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

#### II. 検査所見

1. 血中TSHは高値ではない(注1)。
2. TSH分泌刺激試験(TRH負荷など)に対して、血中TSHは低反応ないし遷延反応、無反応が多い。但し、視床下部性の場合は、TRHの1回または連続投与で正常反応を示すことがある(注1、2)。
3. 血中甲状腺ホルモン(free T4、free T3など)の低値(注3)。

#### III. 除外規定

TSH分泌を低下させる薬剤投与を除く。

#### IV. 注意点

1. 中枢性甲状腺機能低下症の約半数では、血中TSHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性がある。TRH負荷前後の血中freeT3増加率は、原発性甲状腺機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
2. TRH受容体異常によって、血中TSHの低値と分泌刺激試験での血中TSHの低反応が認められることがある。
3. 血中free T3が低値、free T4が正常の場合には、low T3 syndromeが疑われる。

#### [診断の基準]

確実例 Iの1項目以上とIIの3項目を満たす。

## TSH分泌低下症の治療の手引き

### I. 治療の基本

甲状腺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甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシナトリウム、T4製剤）を経口投与する。投与量は血中free T4濃度が正常上限を示す量とする。血中TSH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（12.5～25 $\mu$ g、分1）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（～2.5 $\mu$ g/kg、分1）とする。副腎不全を合併する場合には、副腎皮質ホルモン治療を開始後に甲状腺ホルモン製剤を投与する。狭心症、心筋梗塞、不整脈を有する症例の治療に際しては、これらの疾患を増悪させる可能性があるため、また高齢者においては副作用の評価が困難な場合があるため、出来るだけ少量から開始し経過を注意深く観察する。

治療を急ぐ場合や、稀ではあるがT4製剤にアレルギー反応を示す場合には、甲状腺ホルモン製剤（リオチロニンナトリウム、T3製剤）を投与する。初回投与量は1日10～25 $\mu$ g、分2～3とし、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（～1 $\mu$ g/kg、分2～3）とする。

### III. 注意点

- 1 先天性TSH分泌低下症では、生後出来るだけ早期からT4製剤5～10 $\mu$ g/体重、分1を経口投与する。生涯にわたって甲状腺機能を維持する必要がある。但し、発育に伴って必要量が変化するので適宜増減する。
- 2 TRH単独欠損症  
TSH単独欠損症に準じるが、軽症のことが多い。

## (資料 9.) 偶発的下垂体腫瘍 (インシデンタローマ) の診断と治療の手引き

### 定義

ここでは偶発的下垂体腫瘍を以下の様に定義する。

慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候（視野異常、下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された CT、MRI で発見され、下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍性病変。

### 検査

治療方針の決定のために内分泌検査（注 1）で下垂体機能異常の有無を、眼科的検査（注 2）で視機能障害の有無を調べる。

### 治療

I. 機能性下垂体腺腫と診断された場合は、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。

II. 非機能性下垂体腺腫の場合には下記の方針とする。

A: 画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉を圧迫しており、眼科的な検査で視機能障害が明らかな場合は手術療法が強く推奨される。

B: 眼科的な検査で視機能障害がないが、画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉に接触あるいはこれを圧迫している場合は手術療法を考慮する(注 3)。

C: 上記 A.B 以外の場合は原則として定期的な経過観察とする。経過観察としては、当初半年毎 2 回、以後 1 年毎に MRI と血中下垂体前葉ホルモンおよびその標的ホルモン基礎値(注 4)を測定する。

(注 1) 内分泌検査はまず基礎値で評価する。採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone (男性の場合)、E2(女性の場合)を測定する。必要に応じて適切な負荷試験を行う。

(注 2) 視野検査は感度の高い静的視野検査が推奨される。

(注 3) 年齢、合併症、全身状態などに配慮し、十分なインフォームドコンセントを行った上で、患者が手術を希望する場合に手術を実施する。  
手術療法を選択しない場合には経過観察とする。

(注 4) 採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone (男性の場合)、E2(女性の場合)を測定する。

## (資料10.) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き

原因が明らかでない下垂体機能障害の1つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。主な病変の部位、病理組織所見によって下記のように分類されているが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。一般に臨床的には主な病変部位による分類が多く用いられている。最近、IgG4関連疾患に伴う漏斗下垂体病変、免疫チェックポイント阻害剤（抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体など）による薬剤誘発性下垂体炎などが報告され、その病態、発症機序が注目される。

- 1) 主たる病変部位による分類
  1. リンパ球性下垂体前葉炎
  2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
  3. リンパ球性汎下垂体炎
- 2) 病理組織所見による分類
  1. リンパ球性下垂体炎
  2. 肉芽腫性下垂体炎
  3. 黄色性下垂体炎
  4. 壊死性下垂体炎

### 3) 鑑別を要する疾患

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似の所見を示す下記の疾患の鑑別が重要である。下記のように胚細胞腫などの局所病変やサルコイドーシスなどの全身性疾患に伴う二次性下垂体病変(二次性下垂体炎)がある。特に経過観察においては胚細胞腫などの腫瘍性疾患に注意が必要である。全身性疾患についてはそれぞれの疾患マーカーや他臓器病変の検索を行って診断を進めるが、局所病変の鑑別、治療方針決定のためには積極的に下垂体生検について検討する。下垂体生検は可能であればステロイド投与前に行い、適切な生検部位の選択が必要である。

#### 局所疾患による下垂体病変

- ① 胚細胞腫
- ② ラトケ嚢胞
- ③ 頭蓋咽頭腫
- ④ 下垂体腺腫
- ⑤ 副鼻腔炎、海綿静脈洞炎など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及(傍鞍部非特異的慢性炎症)

#### 全身性疾患による下垂体病変

- ① サルコイドーシス
- ② 多発血管炎性肉芽腫症
- ③ ランゲルハンス細胞組織球症

- ④ 梅毒
- ⑤ 結核
- ⑥ 真菌感染症
- ⑦ **IgG4**関連疾患

## 1. リンパ球性下垂体前葉炎(典型例)の診断

### I. 主症候

1. 頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候
2. 疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候

### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 画像検査で下垂体の対称性腫大を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。まれに嚢胞性もある。
3. 下垂体の生検で、前葉に下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注1）。

### III. 参考所見

1. 女性でしかも妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. プロラクチンの上昇が1/3の症例に認められる。
3. 他の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎など）の合併例が比較的多い。
4. 抗下垂体抗体を認める例がある。
5. 長期経過例ではトルコ鞍空洞症（empty sella）を示すことがある。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

（注1）下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

## 2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎（典型例）の診断

### I. 主症候

頻尿、多飲、口渇などの尿崩症に特有な症候。

### II. 検査・病理所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見。
2. 画像検査で、下垂体茎の限局的肥厚、または下垂体神経葉の腫大。造影剤による強い造影増強効果。
3. 下垂体または下垂体茎生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像。

### III. 参考所見

1. 下垂体前葉機能は保たれることが多い。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

### 3. リンパ球性汎下垂体炎の診断

#### I. 主症候

1. 下垂体腫瘍および下垂体機能低下症に類似の症候
2. 尿崩症に特有な症候

#### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 中枢性尿崩症に合致する検査所見（仮面尿崩症の場合がある）
3. 画像検査で下垂体の腫大と下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。
4. 下垂体または下垂体茎の生検で、下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症を認める（注1）。

#### III. 参考所見

1. 高プロラクチン血症を認めることがある。
2. 視床下部性と下垂体性下垂体機能低下症が混在する場合がある。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

（注1）下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。



## 参考 IgG4関連漏斗下垂体炎 (IgG4関連下垂体炎)

次のような所見を示す症例においては、IgG4関連疾患に伴う漏斗下垂体炎を疑う。

1. IgG4関連疾患、あるいは多巣性繊維硬化症 (Multifocal Fibrosclerosis) を伴い、視床下部下垂体病変が疑わしい例

2. 下垂体・下垂体茎の生検で、炎症性偽腫瘍の病理組織像および多くのIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める例

これまでの報告では、中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症、下垂体・下垂体茎腫大を認め、ステロイドによく反応する。ステロイド補充前に血清IgGおよびIgG4濃度を測定することが望ましい。またIgG4関連漏斗下垂体炎の経過中に他臓器の病変が出現することがあるので注意が必要である。

### 診断基準案

- 1) MRIにおいて下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- 2) 下垂体生検組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注1)
- 3) 他臓器病変組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注2)
- 4) 血清IgG4濃度の増加を認める(注3)

確実例：1)、2) または3)、4) のすべてを満たすもの(ステロイド投与後では4)を満たさないことがある)

疑い例：1)、4) を満たすもの

注1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞 $\geq 10$ cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 $> 40\%$ を目安とする。

注2) 後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

注3) 135mg/dl以上、補充量のステロイド投与でも低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清IgE濃度が増加することがある。

附記：下垂体腺腫, ラトケ嚢胞, 頭蓋咽頭腫, 悪性リンパ腫, 多発血管炎性肉芽腫症などで二次的にIgG4陽性細胞浸潤が認められることがあり鑑別が必要である。

## 自己免疫性視床下部下垂体炎の治療の手引き

1. 下垂体の腫大が著明で、腫瘤による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニン換算で 1mg/kg 体重/日、高齢の場合や病態に応じて0.6-1.0mg/kg 体重/日で調節する）を投与し、症状の改善が認められれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘤の部分切除による減圧を試みる。ステロイド抵抗性あるいは依存性の場合には免疫抑制剤の併用を考慮する。
2. 下垂体の腫大による圧迫症状が認められない場合で、下垂体-副腎系の機能低下（や尿崩症）が認められる場合は、グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められるが、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。
3. 下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘤の形態学的変化を経過観察する。
4. 下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。
5. リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27-28 年度分）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片上秀喜	先端巨大症・下垂体性巨人症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	日本	2017年3月	
岩崎泰正	下垂体後葉	矢崎義雄	朝倉・内科学書第11版	朝倉書店	日本	2017年3月	1556-1564
岩崎泰正	内分泌検査の注意事項	肥塚直美	内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報社	日本	2017年2月	6月13日
有馬寛	バソプレシン分泌不適切症候群		今日の治療指針	医学書院	日本	2017年1月	756-757
東慶成、有馬寛	脱水症		内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報	日本	2017年1月	268-270
萩原大輔、有馬寛	中枢性尿崩症		内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報	日本	2017年1月	76-80
岩崎泰正	尿崩症	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の医療指針2017	医学書院	日本	2017年1月	689-690
有馬寛	低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群		下垂体疾患診療マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	249-250
石井雄道、田原	第2章 臨床知識—D 下垂		下垂体疾患診療マ	診断と治療社	日本	2016年11	216-218

重志、寺本明	体前葉疾患各論 30 下垂体偶発腫瘍		ニュアル			月	
片上秀喜	ACTH 単独欠損症	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
片上秀喜	GHRH	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
片上秀喜	ソマトスタチン	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
片上秀喜	自己免疫性（リンパ球性）下垂体前葉炎	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
岩崎泰正	SIADH（ADH 不適合分泌症候群）	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患診療マニュアル改訂第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	242-244
田原重志、森田明夫	内視鏡下手術の合併症と対策 術後のくも膜下出血		脳神経外科 M&M カンファレンス	メジカルビュー社	日本	2016年9月	383-390
田原重志	I 脳神経外科・頭頸部外科領域 内視鏡併用下垂体切除		最先端手術の麻酔管理	克誠堂出版	日本	2016年6月	15

	術—外科医からの要望—						
片上秀喜	リンパ球性下垂体炎	成瀬光栄、平田結喜緒	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社	日本	2016年4月	
有馬寛	のどの渴きが突然出現した53歳女性		New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 内分泌疾患	日本医事新報社	日本	2016年3月	45-50
岩崎泰正	成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章	機能検査総論	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社	日本	2016年3月	54-55
島津章	無月経・乳汁漏出症候群	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針 2016年度版—私はこう治療している	医学書院	日本	2016年1月	799-800
有馬寛	中枢性尿崩症		今日の治療指針	医学書院	日本	2016年1月	800-801
高橋裕	「糖尿病検査マニュアル」 成長ホルモン関連(GH・IGF-I)		糖尿病 医師・医療スタッフのための臨床総合誌 別	医歯薬出版株式会社	日本	2016年	174-176

			冊プラク ティス				
高橋裕	視床下部下垂 体ホルモンの 基礎知識		内分泌代 謝専門医 ガイドブ ック	診断と 治療社	日本	2016 年	100-102
高橋裕	原因不明の中 枢性甲状腺機 能低下症を見 たら「抗 PIT-1 抗体症候群」 の鑑別を		内分泌代 謝専門医 ガイドブ ック	診断と 治療社	日本	2016 年	289
高橋裕	成長ホルモン 分泌不全症		今日の治 療指針 2017年 度版	医学書 籍社	日本	2016 年	753
高橋裕	下垂体卒中		内分泌検 査マニユ アル第4 班	日本医 事新報 社	日本	2016 年	232-235
福岡秀 規、高橋 裕	下垂体腫瘍の 成因		下垂体診 療マニユ アル	診断と 治療社	日本	2016 年	61-64
福岡秀 規、高橋 裕	下垂体疾患の QOL 評価		下垂体診 療マニユ アル	診断と 治療社	日本	2016 年	99-101
福岡秀 規、高橋 裕	下垂体腫瘍に おける新規薬 物療法の展望		下垂体診 療マニユ アル	診断と 治療社	日本	2016 年	270-271
井口元 三、高橋 裕	遺伝性下垂体 疾患		下垂体診 療マニユ アル	診断と 治療社	日本	2016 年	207-208
高橋裕	下垂体機能検 査の限界とピ ットフォール		下垂体診 療マニユ アル	診断と 治療社	日本	2016 年	88-89
高橋裕	下垂体ホルモ		下垂体診	診断と	日本	2016	269

	ン補充療法における新規薬物療法の展望		療マニュアル	治療社		年	
高橋裕	成人 GH 分泌不全症における NAFLD/NASH		下垂体診療マニュアル	診断と治療社	日本	2016年	264-265
有馬寛	先天性腎性尿崩症		難治性内分泌代謝疾患 Update	診断と治療社	日本	2015年12月	141-142
片上秀喜	周期性クッシング症候	平田結喜緒	クッシング症候群診療マニュアル 改訂第2版	診断と治療社	日本	2015年12月	
横田美紀, 島津章	下垂体性 TSH 分泌異常症	尾崎承一	難病辞典	学研メディカル秀潤社	日本	2015年12月	383-386
田原重志, 森田明夫	脳・脊髄腫瘍摘出のための引き出し - 腫瘍摘出のコツとピットフォール II. 各論 下垂体腺腫の被膜外摘出		新 NS Now	メジカルビュー社	日本	2015年11月	136-145
島津章	自己免疫性視床下部下垂体炎 (含、IgG4 関連下垂体炎)		別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 34 「免疫症候群		日本	2015年11月	252-258

			(第2版)―その他の免疫疾患を含めて―I」				
島津章	1. 中枢神経病変 (1) 病態, (2) 病理, (3) 検査・診断, (4) 治療と予後	岡崎和一, 川茂幸	臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	日本	2015年10月	40-45
島津章 (訳)	26 視床下部と下垂体の薬理	渡邊裕司	ハーバード大学講義テキスト 臨床薬理学 原書3版	丸善出版	日本	2015年6月	542-557
横田美紀, 島津章 (訳)	29 生殖の薬理学	渡邊裕司	ハーバード大学講義テキスト 臨床薬理学 原書3版	丸善出版	日本	2015年6月	590-612
有馬寛	高張食塩水負荷試験 高ナトリウム血症 抗利尿ホルモン不適合症候群		南山堂医学大辞典	南山堂	日本	2015年4月	806, 815, 833
片上秀喜	ACTH		臨床検査ガイド 2015年改訂版	文光堂	日本	2015年4月	
片上秀喜	ACTH 単独欠		医学大辞	南山堂	日本	2015	



	損症		典 第 20 版			年 4 月	
片上秀喜	GHRH		医学大辞典 第 20 版	南山堂	日本	2015 年 4 月	
片上秀喜	下垂体炎		医学大辞典 第 20 版	南山堂	日本	2015 年 4 月	
島津章	プロラクチン放出促進因子, プロラクチン放出抑制因子, 下垂体, 先端巨大症		南山堂医学大辞典 第 20 版	南山堂	日本	2015 年 4 月	
高橋裕	成長ホルモン		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	1351
高橋裕	インスリン様成長因子		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	159
高橋裕	増殖因子		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	1461-1462
高橋裕	成人成長ホルモン分泌不全症		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	1337
高橋裕	成長ホルモン単独欠損症		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	1352
高橋裕	下垂体前葉ホルモン単独欠損症		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	367
高橋裕	ラローン型低身長症		医学大辞典	南山堂	日本	2015 年	2521
高橋裕	下垂体性巨人症と先端巨大症		今日の小児治療指針	医学書院	日本	2015 年	236-237
高橋裕	ホルモンとアンチエイジング		第 3 版 アンチエイ	メジカルビュー	日本	2015 年	104-105

	グ 視床下部下垂体ホルモン		イジング 医学の基礎と臨床	一社			
高橋裕	成長ホルモン分泌不全性低身長症		内科学第11版	朝倉書店	日本	2015年	
高橋裕	成人成長ホルモン分泌不全症		内科学第11版	朝倉書店	日本	2015年	
高橋裕	下垂体成長ホルモン分泌亢進症		難治性内分泌代謝疾患 Update	診断と治療社	日本	2015年	23-26
高橋裕	脳神経外科医が知っておきたい薬物療法の考え方と実際 ホルモン補充薬		脳神経外科診療プラクティス	文光堂	日本	2015年	156-157
岩崎泰正		下垂体機能低下症	医学大辞典	南山堂	日本	2015年	366
次田誠, 岩崎泰正	成瀬光栄, 平田結喜緒, 田辺晶代	下垂体ADH分泌異常症	難治性内分泌代謝疾患 Update	診断と治療社	日本	2015年	31-34

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibue K, Fujii T, Goto H, Yamashita Y, Sugimura Y, Tanji M, Yasoda A, Inagaki N.	Rapid exacerbation of lymphocytic infundibuloneurohypophys itis.	Medicine (Baltimore).	96(9)	e6034	2017,3
Yoshizawa M, Ieki Y, Takazakura E, Fukuta K, Hidaka T, Wakasugi T, Shimatsu A.	Successful pregnancies and deliveries in a patient with evolving hypopituitarism due to pituitary stalk transection syndrome: role of growth hormone replacement.	Internal Medicine	56(5)	527-530	2017,3
Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D	Central diabetes insipidus.	Nagoya J Med Sci.	78(4)	349-358	2017,2
Akehi Y, Hashimoto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiya T, Yanase T.	Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case.	Endocrine J	64(2)	157-162	2017,2
Hattori N, Ishihara T,	Anti-thyrotropin autoantibodies in patients	Thyroid	27(2)	138-146	2017,2

Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A.	with macro-thyrotropin and long-term changes in macro-thyrotropin and serum thyrotropin levels.				
Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M.	Whole-Exome Sequencing Study Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.	J Clin Endocrinol Metab	102(2)	566-575	2017,2
有馬寛	中枢性尿崩症の病態と治療	名古屋内科医会誌	149	60-72	2017.2
岩間信太郎、有馬寛	免疫チェックポイント阻害療法における免疫性有害事象	Current Therapy	35(2)	63-67	2017.2
Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S, Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y.	NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats.	Exp Neurol.	287	65-74	2017,1
Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H,	Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated	J Biol Chem	292(26)	10791-10800	2017,1

Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Murao K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T.	protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes.				
岩崎泰正	下垂体におけるプロオピオメラノコルチン遺伝子発現調節機構に関する研究	日本下垂体研究会誌	4	1-5	2017
岩崎泰正	内分泌刺激試験の必要性は？	総合診療	27	1084	2017
Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N,	CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR $\alpha$ .	Sci Rep	6	39182	2016, 12

Shimano H.					
片上秀喜	リンパ球性下垂体炎	medicina	53(13)	2122-2128	2016年12月
Iwata N, Iwama S, Sugimura Y, Yasuda Y, Nakashima K, Takeuchi S, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Goto M, Banno R, Caturegli P, Koike T, Oshida Y, Arima H.	Anti-pituitary antibodies against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis.	Pituitary			2016,11
Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, Otsuki M, Shimomura I	Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients.	Endocr J	63(11)	965-976	2016,11
Otsuki M, Kitamura T, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai	Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome.	Endocr J	63(11)	1017-1023	2016,11

M, Morita S, Kasayama S, Shimomura I, Koga M					
Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y.	Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma.	Endocr J	63(11)	953-963	2016,1 1
Fukuoka K, Katakami H, Matsutani M, Nishikawa R.	Human chorionic gonadotropin is detected in cerebrospinal fluid of most germinomas and may be a prognostic factor: assessment using by a highly sensitive enzyme immunoassay.	Journal of Neurosurgery: Pediatrics.	18(5)	573-577	2016,1 1
Takeuchi S, Iwama S, Takagi H, Kiyota A, Nakashima	Tomosyn Negatively Regulates Arginine Vasopressin Secretion in Embryonic Stem Cell-Derived Neurons	PLoS One.	11(10)	e016454 4	2016,1 0

K, Izumida H, Fujisawa H, Iwata N, Suga H, Watanabe T, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y.					
Katsumata N, Shimatsu A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, Yokoya S, Tatsumi KI, Mochizuki T, Anzo M, Tanaka T	Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan.	Endocr J.	63(10)	933-936	2016,1 0
Maeda E, Higashi T, Hasegawa T, Yokoya S, Mochizuki T, Ishii T, Ito J, Kanzaki S, Shimatsu	Effects of financial support on treatment of adolescents with growth hormone deficiency: a retrospective study in Japan.	BMC Health Serv Res.	16(1)	602	2016,1 0



A, Takano K, Tajima T, Tanaka H, Tanahashi Y, Teramoto A, Nagai T, Hanew K, Horikawa R, Yorifuji T, Wada N, Tanaka T.					
Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiyama T, Yanase T.	Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line.	PLOS ONE	11(10)	e016413 1	2016,1 0
Fujio S, Takano K, Arimura H, Habu M, Bohara M, Hirano H, Hanaya R, Nishio Y, Koriyama C, Kinoshita Y, Arita K	Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly.	European Journal of Endocrinology	175(4)	325-333	2016,1 0
Nishizawa H, Iguchi	IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and	Sci Rep	6	34605	2016,1 0

G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Otake Y, Ogawa W, Takahashi Y	limits fibrosis in a p53-dependent manner.				
Katsumata N, Shimatsu A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, Yokoya S, Tatsumi KI, Mochizuki T, Anzo M, Tanaka T	Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan.	Endocr J	63	933-936	2016,10
有馬寛	ADH 分泌異常症	新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床	71(10)	1908-1912	2016年10月
島津章	中枢神経病変：下垂体炎を中心に。特集「IgG4 関連疾患：全身から肝胆膵の病態に迫る」	肝胆膵	73(4)	577-583	2016年10月
Yanase T, Tajima T,	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency	Endocr J.	63(9)	765-784	2016,9

Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S.	including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]				
Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K	The surgical side effects of pseudocapsular resection in non-functioning pituitary adenomas.	World Neurosurgery	93	430-435	2016,9
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y,	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline	Endocri J	63(9)	765-784	2016,9

Tanahashi T, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S					
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion].	Endocr J	63(9)	765-784	2016,9

M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S					
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S.	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline	Endocr J	63(9)	765-784	2016,9
Suwa H, Kishi H, Imai F, Nakao K, Hirakawa T, Minegish T.	Retinoic acid enhances progesterone production via the cAMP/PKA signaling pathway in immature rat granulosa cells.	Biochemistry and Biophysics Reports.	8	62-67	2016,8

Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Otake Y, Takahasi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y	The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients.	Growth Horm IGF Res	29	4-10	2016,8
Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A	A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence.	Sci Adv	2(8)	e150172 3	2016,8
有馬寛	低 Na 血症と骨粗鬆症・骨 折との関係：システムテ ィックレビューとメタ解 析	Fluid Management Renaissance	6(3)	75-76	2016 年 7 月
片上秀喜,	下垂体腺腫摘除手術の術	本内分泌学会	92(supp	14-16	2016

奈須和幸, 橋田誠一, 福原紀章, 田原重志, 松野彰, 寺 本明, 山田 正三	野血あるいは海綿静脈洞 サンプリング血中の視床 下部ホルモン測定による ヒト視床下部機能の評価	雑誌	1)		年7月
Arimura H, Hashiguchi H, Yamamoto K, Shinnakasu A, Arimura A, Kikuchi A, Deguchi T, Habu M, Fujio S, Arita K, Nishio Y.	Investigation of the clinical significance of the growth hormone-releasing peptide-2 test for the diagnosis of secondary adrenal failure.	Endocrine Journal	63(6)	533-544	2016,6
Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, Mukai K, Onodera T, Miyata Y, Hamasaki T, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, Otsuki M, Shimomura I	Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease.	Endocr J	63(6)	545-554	2016,6

Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y, Arima H, Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y	Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments.	J Am Soc Nephrol	27(3)	766-780	2016,5
Kaulage M, Maji B, Bhat J, Iwasaki Y, Chatterjee S, Bhattacharya S, Muniyappa K.	Discovery and Structural Characterization of G-quadruplex DNA in Human Acetyl-CoA Carboxylase Gene Promoters: Its Role in Transcriptional Regulation and as a Therapeutic Target for Human Disease.	J Med Chem	59(10)	5035-5050	2016,5
Miyoshi Y,	Gonadal function, fertility,	Clin Pediatr	25(2)	45-57	2016,4



Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K	and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Endocrinol			
Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Ohtaki M, Usui S, Arita K, Sugiyama K, Kurisu K.	Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors	Neurosurgical Review	39(2)	207-213	2016,4
Omotehara S, Nishida	Sonographic findings of immunoglobulin G4-	J Med Ultrason	43(2)	257-262	2016,4

M, Satoh M, Inoue M, Kudoh Y, Horie T, Homma A, Nakamaru Y, Hatanaka KC, Shimizu C.	related sclerosing sialadenitis.	(2001)			
Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A.	A possible cause of variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	54(4)	603-608	2016,4
Fleseriu M, Pivonello R, Young J. Hamrahan AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T, Hilliard A, Tian C, Sauter N, Biller BMK, Bertagna X	Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease	Pituitary	19(2)	138-148	2016,4
Shimatsu A, Nagashima M,	Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor	Endocrine Journal	63(4)	337-347	2016,4

Hashigaki S, Ohki N, Chihara K	antagonist, in Japanese patients with acromegaly.				
Terawaki Y, Murase K, Motonaga R, Tanabe M, Nomiya T, Shakado S, Mizoguchi M, Sakisaka S, Yanase T.	A Probable Case of Burn-out NASH Caused by Panhypopituitarism Secondary to Craniopharyngioma.	Fukuoka Igaku Zasshi.	107(3)	53-61	2016,3
Takayama Y, Matsumura N, Nobusawa S, Ikota H, Minegishi T, Yokoo H.	Immunophenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma.	Virchows Arch	468(3)	337-343	2016,3
Sawada Y, Ishii S, Koga Y, Tomizawa T, Matsui A, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Shimizu H,	Reversible Hypopituitarism Associated with Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Case Report of Successful Immunochemotherapy.	Tohoku J Exp Med.	238(3)	197-203	2016,3

Hirato J, Yamada M.					
岩間信太 郎、有馬寛	AVP(特集 下垂体疾患の 診断と治療：現状と課題)	ホルモンと臨 床	62(4)	305-311	2016 年3月
Nakamura A, Mitsubishi T, Takano Y, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Hatanaka Y, Shimizu C, Terauchi Y, Atsumi T.	Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas.	Endocr J	63(2)	135-142	2016,2
Ohara N, Katakami H, Kamoi K.	Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Following Treatment for Cushing's Syndrome	Internal Medicine	55(4)	394	2016,2
Lu W, Hagiwara D, Morishita Y, Tochiya M, Azuma Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K,	Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and ATF6 $\alpha$ - knockout mice	Neuroscience Letters	612	199-203	2016,1

Arima H					
Fujio S. Bunyamin J, Hirano H, Oyoshi T, Sadamura Y, Bohara M, Arita K	A novel bilateral approach for suprasellar arachnoid cysts: A case report	Pediatric Neurosurgery	51(1)	30-34	2016,1
Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I:	Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors.	Endocr J.	63(1)	47-52	2016,1
田原重志、 森田明夫	特集 脳腫瘍—標準治療と先進医療（パート1） （3）脳下垂体腺腫の診断と治療	季刊「ライフライン21が んの先進医療」	20号	22-25	2016 年1月
レハナ・パービン、箱田明子、島田洋樹、横山敦、菅原明	デキサメサゾンによる POMC 遺伝子転写抑制における NeudoD1 の作用	ACTH RELATED PEPTIDES	27	5	2016
菅原 明、 笹野公伸、 阿部二郎、 佐藤郁郎、 田中遼太、 笠島敦子、 高橋里美、 伊藤貞嘉	転移性腫瘍を摘出して寛解に至った異所性 ACTH 産生腫瘍の一例	ACTH RELATED PEPTIDES	27	60	2016
Yamamoto	The prevalence of renal	Internal Med.	55(13)	1685-	2016

M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y.	cyst in acromegaly.			1690	
高橋裕	内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク	最新医学	71	63-66	2016
坂東弘教、 井口元三、 高橋裕	トピックス 新たな疾患概念 抗 PIT-1 抗体症候群	医学の歩み	Vol.257, No.12	1256- 1258	2016
高橋裕	老化に伴う内分泌系の変化と栄養・代謝	基礎老化研究	40	31-36	2016
高橋裕	内分泌疾患におけるアンメットメディカルニーズ 下垂体前葉疾患	ホルモンと臨床	62	3-8	2016
高橋裕	下垂体疾患~新しい治療薬への期待	Medical Practice	Vol.33, No.11	1672- 1675	2016
高橋裕	内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症	Medicina	53	2091- 2094	2016
高橋裕	疾患特異的 iPS 細胞の下垂体疾患への応用	BIO clinica	31	48-50	2016
Matsumoto R, Takahashi Y	Teromere A complex end of a chromosome; Telomeres and cellular sensecne in metabolic and endocrine disease.	In Tech	Chapter 7	143-162	2016
Tadokoro R,	A case of metastatic pancreatic neuroendocrine	Internal Medicine	55(20)	2983	2016

Katakami H, Taniyama M.	tumor that progressed to ectopic ACTH syndrome with GHRH production.				
Murakami K, Katakami H, Sasano K.	Pancreatic Solitary Fibrous Tumor Causing Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome.	Mol Cell Endocrinol	436	268-273	2016
Ohara N, Katakami H, Kamoi K.	Graves' disease and isolated adrenocorticotropin deficiency relating to a biologically inactive form of adrenocorticotrophic hormone : A case report and literature review.	Internal Medicine	55(18)	2649-2658	2016
西山充, 岩崎泰正	下垂体前葉機能低下症	最新医学	71	1913-1919	2016年
Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi -Okada M, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Ito J, Takeuchi Y.	Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study.	Endocr J.	62(12)	1115-1125	2015,12
Nishimura T, Nakamura K,	Effect of the molecular targeted drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of	BMC Cancer.	15(1)	957	2015,12

Yamashita S, Ikeda S, Kigure K, Minegishi T.	epidermal growth factor receptor.				
Saito-Hakoda A, Uruno A, Yokoyama A, Shimizu K, Parvin R, Kudo M, Saito-Ito T, Sato I, Kogure N, Suzuki D, Shimada H, Yoshikawa T, Fujiwara I, Kagechika H, Iwasaki Y, Kure S, Ito S, Sugawara A.	Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression.	PLoS One	10(12)	e0141960	2015,12
Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb	The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the	Pituitary	18(6)	876-883	2015,12



SM, Takahashi Y.	AcroQoL.				
Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A	Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism	Clinical Endocrinology (Oxf)	83(6)	923-930	2015,1 2
Nakada Y, Kageyama K, Sugiyama A, Desaki R, Takayasu S, Niioka K, Murasawa S, Ishigame N, Asari Y, Iwasaki Y, Daimon M	Inhibitory effects of trichostatin A on adrenocorticotropic hormone production and proliferation of corticotroph tumor AtT-20 cells.	Endocr J	62(12)	1083- 1090	2015,1 2
Saito- Hakoda A, Urano A, Yokoyama A, Shimizu K, Parvin R, Kudo M, Saito-Ito T, Sato I, Kogure N, Suzuki D, Shimada H, Yoshikawa	Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression.	PLoS One	10(12)	e014196 0	2015,1 2

T, Fujiwara I, Kagechika H, Iwasaki Y, Kure S, Ito S, Sugawara A					
Oike T, Ohno T, Noda SE, Murata T, Hirakawa T, Hirato J, Furuya M, Sato H, Hirota Y, Minegishi T, Nakano T.	Leptomeningeal metastasis of uterine cervical cancer 17 years after primary tumor treatment.	Clin Case Rep.	4(1)	54-61	2015,1 1
Tamada D, Kitamura T, Takahara M, Oshino S, Saitoh Y, Otsuki M, Shimomura I	Postoperative changes in bone metabolism and bone mineral density in Japanese patients with acromegaly: a 3-year prospective study.	Endocr J.	62(11)	1031- 1036	2015,1 1
Nakagawa A, Ogawa Y, Amano K, Ishii Y, Tahara S, Horiguchi K,	Pulsed Laser-induced Liquid Jet System for Treatment of Sellar and Parasellar Tumors: Safety Evaluation.	J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg	76(6)	473-482	2015,1 1

Kawamata T, Yano S, Arafune T, Washio T, Kuratsu J, Saeki N, Okada Y, Teramoto A, Tominaga T.					
Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C.	Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases.	J Dermatol.	42(11)	1094-1097	2015,11
Habu M, Tokimura H, Hirano H, Yasuda S, Nagatomo Y, Iwai Y, Kawagishi J, Tatewaki K, Yunoue S, Campos F, Kinoshita Y, shimatsu A, Teramoto A, Arita K	Pituitary metastases - Current practice in Japan -	Journal of Neurosurgery	123(4)	998-1007	2015,10
Bando H,	A diagnostic pitfall in	Pituitary.	18(5)	722-730	2015,1

Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, Takahashi Y.	IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4- positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis.				0
Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Otake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y.	Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence.	PLoS One	10(10)	e014018 9	2015,1 0
Habu M,	Pituitary metastases -	Journal of	123(4)	998-	2015,1

Tokimura H, Hirano H, Yasuda S, Nagatomo Y, Iwai Y, Jokura H, Tatewaki K, Yunoue S, Campos F, Kinoshita Y, Shimatsu A, Teramoto A, Arita K.	Current practice in Japan -	Neurosurgery		1007	0
Okawa T, Yoshida M, Usui T, Kudou T, Iwasaki Y, Fukuoka K, Takahashi N, Uehara Y, Oiso Y.	A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) syndrome.	BMC Endocr Disord	15	66	2015,10
片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 松野彰, 山田正三	Cushing 病, 先端巨大症あるいは非機能性下垂体腺腫の手術症例における術野血あるいは海綿静脈洞血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH, SST と GH 濃度	ACTH RELATED PEPTIDES	26	14-16	2015年10月
Arima H, Azuma Y, Morishita	Formation of Endoplasmic Reticulum-Associated Compartment in	Interdisciplinary Information Sciences	21(3)	173-180	2015,9

Y, Hayashi M, Hagiwara D	Vasopressin Neurons: A Mechanism by Which Endoplasmic Reticulum Stress is Reduced				
Nakao K, Kishi H, Imai F, Suwa H, Hirakawa T, Minegishi T.	TNF-alpha Suppressed FSH-Induced LH Receptor Expression Through Transcriptional Regulation in Rat Granulosa Cells.	Endocrinology	156(9)	3192- 3202	2015,9
Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I	Clinical significance of fluctuations in thyroid hormones after surgery for Cushing's syndrome.	Endocr J.	62(9)	805-810	2015,9
大月道夫	治療（糖質コルチコイド 補充療法） 過剰糖質コル チコイド(GC)補充療法の 弊害 副腎クリーゼを含む 副腎皮質機能低下症の診 断と治療に関する指針.	日本内分泌学 会雑誌	Vol.91	Suppl.4 6-47	2015,9
Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, Takahashi Y, Kohmura E.	Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion.	Pituitary.	18(4)	518-524	2015,8

Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, Iga M, Nakajima S, Nishimoto Y, Mukai M, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y.	Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism.	Eur J Endocrinol.	173(2)	247-256	2015,8
Shimatsu A, Iwamoto N, Tanaka T, Teramoto A, Taketsuna M, Ihara K, Funai J, Irie M, Chihara K.	Possible predictors for QOL improvement following GH replacement therapy in adult GHD	Endocrine Journal	62(8)	749-756	2015,8
Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Iwata N,	Rabphilin-3A as a Targeted Autoantigen in Lymphocytic Infundibuloneurohypophysitis.	J Clin Endocrinol Metab.	100	E946-954	2015,7

Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa SE, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y.					
Hattori Y, Tahara S, Nakakuki T, Takei M, Ishii Y, Teramoto A, Morita A.	Sellar Chondroma with Endocrine Dysfunction that Resolved after Surgery: Case Report.	J Nippon Med Sch.	82(3)	146-150	2015,7
Ishii Y, Tahara S, Hattori Y, Teramoto A, Morita A, Matsuno	Fascia patchwork closure for endoscopic endonasal skull base surgery.	Neurosurg Rev.	38(3)	551-556	2015,7



A.					
沖隆	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌 下垂体後葉機能異常(CDI・SIADH).	内科	115 巻 6 号	1344-1346	2015.6
Kaira K, Nakamura K, Hirakawa T, Imai H, Tominaga H, Oriuchi N, Nagamori S, Kanai Y, Tsukamoto N, Oyama T, Asao T, Minegishi T.	Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in patients with ovarian tumors.	Am J Transl Res.	7(6)	1161-1171	2015,6
鈴木 美菜子, 山上 啓子, 吉岡 茉依子, 薬師寺 洋介, 玉井 杏奈, 吉田 陽子, 上野 宏樹, 川崎 勲, 細井 雅之, 岩井 謙育, 片上 秀喜, 金本 巨哲	大分子型 ACTH 産生下垂体腫瘍による subclinical Cushing 病の 1 例	日本内分泌学会雑誌	91(1)	257	2015.4
Yamamoto M,	The prevalence and associated factors of	Pituitary.	18(3)	343-351	2015,1

Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y.	colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study.				
柳瀬 敏彦, 笠山 宗正, 岩崎 泰正, 宗 友厚, 菅原 明, 沖 隆, 長 谷川 奉延, 中川 祐一, 宮村 信博, 清水 力, 方波見 卓 行, 田島 敏広, 野村 政壽, 大月 道夫, 棚橋 祐典, 田邊 真紀人, 明 比 祐子, 高柳 涼一, 成瀬 光栄, 西川 哲男, 笹野 公伸, 勝又 規行, 柴田 洋孝, 山田 正信,	副腎クリーゼを含む副腎 皮質機能低下症の診断と 治療に関する指針.	日本内分泌学 会雑誌	91	1-78	2015

武田 仁勇, 曾根 正勝, 三宅 吉博, 佐藤 文俊, 上芝 元,					
大月道夫、 玉田大介、 北村哲宏	コルチゾールに関係した SITSH.	ACTH RELATED PEPTIDE	Vol.26	62-63	2015
高橋裕	ホルモン測定系の問題と 疾患 GH/IGF-I	ホルモンと臨 床	61	43-47	2015
高橋裕	新たな自己免疫病の発見 「抗 PIT-1 抗体症候群」	臨床病理	4	491-497	2015
高橋裕	先端巨大症の QOL と生命 予後	ホルモンと臨 床	63	3-6	2015
高橋裕	内分泌マスタークリニシ ャン	ホルモンと臨 床	62	8-14	2015
Kageyama K, Sugiyama A, Murasawa S, Asari Y, Niioka K, Oki Y, Daimon M	Aphidicolin inhibits cell proliferation via the p53- GADD45beta pathway in AtT-20 cells	Endocr J	62(7)	645-654	2015
Iwasaki Y, Itoi K.	Transcriptional regulation of vasopressin Gene	Interdisciplina ry Information Sciences	21		2015
小笠原祐 記、中山修 一、西山充、 岩崎泰正、 岡崎瑞穂、 次田誠、田 口崇文、辛 島尚、執印	副腎皮質腺腫を合併した 巨大後腹膜神経鞘腫の 1 例	ACTH RELATED PEPTIDES	26	90-92	2015

太郎, 寺田 典生					
Edo N1, Morita K, Suzuki H, Takeshita A, Miyakawa M, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Takeuchi Y.	Low insulin resistance after surgery predicts poor GH suppression one year after complete resection for acromegaly: a retrospective study.	Endocr J.	63(5)	469-477	2015
柿沢圭, 大 川雄, 大石 敏, 山下美, 佐々木茂, 佐橋徹, 遠 山和, 沖隆	エクルーシス試薬コルチ ゾール II を用いた血中コ ルチゾール測定の基礎的 検討	医学と薬学	Vol.73	71-76	2015

- 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(メトピロン)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 $\mu$ 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  $\beta$ ないしは TSH 染色性を認める。

#### 2. 参考事項

- (1)  $\alpha$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu\text{g}$ )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 $\mu$ g) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- 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 $\mu$ g/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100 $\mu$ g/日以下

中等症： 血清コルチゾール濃度 10.1～20 $\mu$ g/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300 $\mu$ g/日

重症： 血清コルチゾール濃度 20.1 $\mu$ g/dL 以上

尿中遊離コルチゾール排泄量 301 $\mu$ 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)
- ③CT 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ないし無反応。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、 $\alpha$ -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 $\mu$ 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。