

間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂)

編集

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班

一般社団法人 日本内分泌学会

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
間脳下垂体機能障害に関する調査研究

研究代表者

有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 教授

研究分担者（五十音順）

井野元 智恵 東海大医学部基盤診療学系病理診断学 講師
 岩崎 泰正 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 教授
 大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科 講師
 沖 隆 浜松医科大学医学部地域家庭医療学 特任教授
 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座 准教授
 神崎 晋 鳥取大学医学部周産期・小児医学 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
 杉野 法広 山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 教授
 梶村 益久 藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科学 教授
 高野 幸路 北里大学医学部内分泌代謝内科学 准教授（診療教授）
 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 日本医科大学医学部脳神経外科 准教授
 中里 雅光 宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学分野 教授
 西岡 宏 虎の門病院間脳下垂体外科 部長
 堀川 玲子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科 診療部長
 松野 彰 帝京大学医学部脳神経外科学 教授
 水野 晴夫 国際医療福祉大学医学部小児科学 教授
 柳瀬 敏彦 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授
 山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学 教授
 横山 徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長

間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

- (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 (p. 1)
 - (2) クッシング病の診断と治療の手引き (p. 8)
 - (3) 高プロラクチン (PRL) 血症の診断と治療の手引き (p. 12)
 - (4) バソ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 (p. 15)
 - (5) バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (p. 18)
 - (6) 先天性腎性尿崩症の診断と治療の手引き (p. 21)
 - (7) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断と治療の手引き (p. 23)
 - (8) 中枢性思春期早発症の診断と治療の手引き (p. 25)
 - (9) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き (p. 29)
 - (10) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き (p. 31)
 - (11) 成長ホルモン分泌不全症の小児科から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き (p. 35)
 - (12) 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (p. 36)
 - (13) ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き (p.40)
 - (14) プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断と治療の手引き (p. 43)
 - (15) ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き (p. 44)
 - (16) TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き (p. 50)
 - (17) 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 (p. 52)
 - (18) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き (p. 54)
 - (19) IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き (p. 59)
- 利益相反 (p. 60)

先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

先端巨大症の診断の手引き

I. 主症候（注 1）

1. 手足の容積の増大
2. 先端巨大症様顔貌（眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など）
3. 巨大舌

II. 検査所見

1. 成長ホルモン（GH）分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75 g 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. 視力・視野障害
4. 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. 不正咬合
9. 変形性関節症、手根管症候群
10. 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常（注 5）

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてを満たすもの。

（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 0.4 ng/ml（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 LHRH 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。

（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-1 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 産生腫瘍や異所性 GH 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 (22 mm 以上) を認める。

(附) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制される場合や、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。

下垂体性巨人症の診断の手引き

I. 主症候

著明な身長増加：発育期にあっては身長増加が著明で、最終身長は男子 185 cm 以上、女子 175 cm 以上であるか、そうなると予測されるもの (注)。

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。

[診断基準]

確実例：I と II のすべてを満たすもの。

ただし、IV (除外規定) を満たす必要がある。

(注) 年間成長速度が標準値の 2SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。先端巨大は発育期には必ずしも顕著ではない。

(附表)

年齢・性別 IGF-1 (ng/ml) 基準値 (Isojima T et al., 2012 **Endocr J** 59: 771 より引用)

年齢 (年)	男性			女性		
	-2SD	中央値	+2SD	-2SD	中央値	+2SD
0	11	67	149	15	69	154
1	14	69	148	23	85	186
2	18	74	154	32	99	213
3	24	82	164	40	108	227
4	32	93	176	48	116	238
5	44	108	193	56	126	252
6	55	124	215	69	147	287
7	63	142	247	89	183	357
8	72	165	292	111	224	438
9	84	195	350	133	264	517
10	99	233	423	155	302	588
11	113	272	499	175	333	638
12	125	301	557	188	348	654
13	133	315	579	193	349	643
14	138	315	570	193	344	625
15	141	310	552	192	341	614
16	142	307	543	192	340	611
17	142	306	540	191	335	599
18	142	301	526	188	326	574
19	143	292	501	182	311	539
20	142	280	470	175	293	499
21	139	265	436	168	275	459
22	135	251	405	161	259	425
23	131	237	379	155	247	397
24	128	226	356	151	237	375
25	125	216	337	147	228	358
26	119	212	329	146	223	336
27	116	208	322	141	217	328
28	114	203	315	137	212	320
29	111	199	309	133	206	312
30	109	195	303	129	201	304
31	107	191	297	126	196	297
32	105	187	292	122	192	290
33	103	184	287	119	187	283
34	102	181	283	115	183	277
35	100	178	279	112	178	271
36	99	175	275	109	174	265
37	97	173	272	106	170	260

38	96	171	269	103	166	254
39	95	168	266	100	163	250
40	94	166	263	98	159	245
41	94	165	261	95	156	240
42	93	163	259	93	153	236
43	92	161	257	90	150	233
44	92	160	255	88	147	229
45	91	159	253	87	145	226
46	90	157	250	85	142	224
47	90	156	250	83	140	221
48	89	154	248	82	138	219
49	88	153	246	81	137	218
50	87	152	245	80	135	216
51	87	151	243	79	134	215
52	86	149	242	78	133	213
53	85	148	240	77	131	212
54	84	147	239	76	130	211
55	84	146	238	75	129	210
56	83	145	237	74	128	208
57	82	144	236	73	126	207
58	81	143	235	72	125	205
59	80	142	233	71	123	203
60	79	141	232	70	121	201
61	77	140	230	69	120	198
62	76	138	228	68	118	196
63	75	137	226	66	116	194
64	73	135	224	65	114	191
65	72	134	221	64	112	188
66	70	132	219	62	110	186
67	68	130	216	61	109	183
68	66	128	213	60	107	180
69	65	126	209	59	105	177
70	63	124	206	57	103	175
71	61	122	202	56	101	172
72	58	119	198	55	100	170
73	56	117	194	54	98	167
74	54	114	190	53	96	165
75	52	112	185	52	95	163
76	50	109	181	50	93	160
77	48	106	177	49	92	158

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. 治療の実際

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、経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術である。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。

(1) 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を1日当たり 100~300 µg、2~3 回に分けて皮下注射する。

酢酸オクトレオチド徐放性製剤（4 週間に 1 回、10~40 mg）を臀部筋肉内注射する。

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

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤（4 週間に 1 回、20~60 mg）を臀部筋肉内注射する。

(2) GH 受容体拮抗剤（注射）

ペグピソマント（1 日 1 回、10~30 mg）を皮下注射する。

(3) ドパミン作動薬（経口投与）

ブロモクリプチンを1日当たり 2.5~15 mg、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が、保険適応はない。

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、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を考慮する。

2. 補充療法

下垂体前葉機能低下症や中枢性尿崩症を伴う場合には、それぞれに応じた薬剤による補充を行う（下垂体前葉機能低下症および中枢性尿崩症の項を参照）。

3. 合併症に対する治療

予後に影響する以下の合併症を伴う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、治療法によってはブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値とともに判定する。

1) 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 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 0.4 ng/ml 未満（注 3）である。また、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 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 0.4 ng/ml 以上である。また、臨床的活動性を示す症候がある。

2) 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、GH 受容体拮抗薬（注 5）以外で治療が行われている場合は GH 値が 1 ng/ml 未満であり、臨床的活動性を示す症候がない（注 6）。

(2) コントロール不良

上記以外。

3) 放射線治療のコントロール基準

手術の基準に準ずる。

5. 治療指針

1) 術後は 3 ヶ月後以降に評価を行い、寛解の場合、定期的（1 年以内は 3~6 ヶ月、1 年以後は 6~12 ヶ月ごと）に経過を観察する。

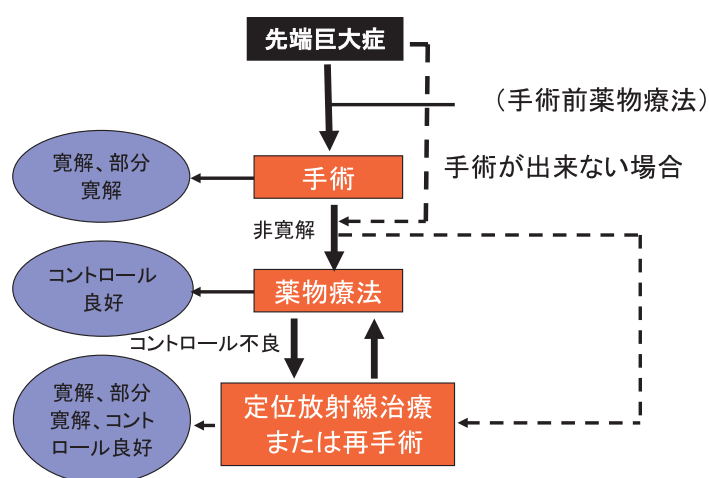
2) 部分寛解ならびにコントロール良好の場合、定期的に観察し（注 7）、治療効果を再判定する。合併症などを評価して、経過を観察、または治療法の変更・追加を考慮する。

3) 非寛解ならびにコントロール不良の場合は、症状や合併症などを評価するとともに、治療法の変更・追加を考慮する。

（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 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-1 は正常化しないことがあるので、IGF-1 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 0.4 ng/ml (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。
- (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。
- (注5) GH 受容体拮抗薬で治療中には、投与薬剤が測定系において交叉反応性を示すため GH 値は治療効果の判定には用いない。
- (注6) IGF-1 値の正常化がより重要である。GH 値は変動することが多く複数回の測定で判断する。また一部の症例で GH 値の乖離を示す症例があり、その場合には臨床的活動性を含め総合的に判断する。
- (注7) 薬物治療の場合は血中 IGF-1、GH 値を1~3か月ごとに検査する。手術・放射線治療後に再発が疑わしいときはブドウ糖負荷試験を行うとともに、MRI で残存腫瘍や再発腫瘍を探索する。なお、薬物療法中の評価にブドウ糖負荷試験は用いない。

(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。

クッシング病の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

クッシング病の診断の手引き

I. 主症候

1. 特異的症候（注 1）
 - 1) 満月様顔貌
 - 2) 中心性肥満または水牛様脂肪沈着
 - 3) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1 cm 以上）
 - 4) 皮膚の菲薄化および皮下溢血
 - 5) 近位筋萎縮による筋力低下
 - 6) 小児における肥満を伴った成長遅延
2. 非特異的症候
 - 1) 高血圧
 - 2) 月経異常
 - 3) 座瘡（にきび）
 - 4) 多毛
 - 5) 浮腫
 - 6) 耐糖能異常
 - 7) 骨粗鬆症
 - 8) 色素沈着
 - 9) 精神障害

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。

II. 検査所見

1. 血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）がともに高値～正常を示す（注 2）。
2. 尿中遊離コルチゾールが高値を示す（注 3）。

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、III のスクリーニング検査を行う。

III. スクリーニング検査

1. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量（0.5 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抑制されない（注 4）。
2. 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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示す（注 5）。

1、2 を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群がより確からしいと考える。次に、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

IV. 確定診断検査

1. CRH 試験：ヒト CRH（100 μg ）静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する（注 6）。

2. 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（注 7）。
3. 画像検査：MRI 検査による下垂体腫瘍の存在（注 8）
4. 選択的下垂体静脈洞血サンプリング（注 9）：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）（注 10）

[診断基準]

確実例：I の 1 のいずれかと I の 2 のいずれか、II と III のすべて、および IV の 1、2 と、3 または 4 を満たすもの。

疑い例：I のいずれかと II と III のすべてを満たすもの。

- (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。コルチゾール値に関しては、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 low 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。施設基準に従うが、一般に 70 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上で高値と考えられる。ほとんどの顕性クッシング病では 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上となる。
- (注 4) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1～2 mg 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、0.5 mg の少量が採用されている。血中コルチゾール 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でサブクリニカルクッシング病を、5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でクッシング病を疑う。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偽陽性となりやすい（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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となっている。
- (注 5) 周期性を呈する場合があります、可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。
- (注 6) DDAVP（4 μg ）静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すこともクッシング病の診断に有用である。ただし、DDAVP は検査薬として保険適用外である。
- (注 7) 著明な高コルチゾール血症の場合、大量（8 mg）デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが 1/2 未満に抑制されない例もあるので、注意を要する。
- (注 8) 微小腺腫の描出には、3 テスラの MRI で診断することを推奨し、各 MRI 装置の高感度検出法を用いる。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発腫（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 9) 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。
- (注 10) 血中 ACTH 値の中枢・末梢比（C/P 比）が 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。なお、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 値による補正值を参考とする。

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。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。また、高コルチゾール血症が重度であり、重症感染症や自殺企図などのリスクがある場合は、診断のための検査より治療を優先させる。

II. 治療の種類

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. 下垂体手術

治療の第一選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術である。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（注 1）。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

1) 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ソマトスタチン誘導体やドパミン作動薬（カベルゴリン、プロモクリプチン）があるが、寛解率の高いものは少ない。

(1) ソマトスタチン誘導体

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤（4 週間に 1 回 10～40 mg）を臀部筋肉内注射する。保険適用あり。耐糖能や糖尿病の悪化が高率に見られる。

(2) ドパミン作動薬

カベルゴリン 1 回 1 mg を上限として週に 1 回就寝前に経口投与する。クッシング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。保険適用は無い。効果のある症例は 1/3 程度と考えられる。また、腫瘍縮小効果は認めにくい。

(3) 下垂体腫瘍の増殖性が強い一部にテモゾロミドが有効な例を認めるが、保険適用ではない。

2) 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。

(1) メチラポン

11 β 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、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と、内因性コルチゾールを充分抑制する量を内服してヒドロコルチゾンで補充する方法がある。前者としては、メチラポン 1 回 250 mg を 1 日 1 回から開始し、数日毎に適時増量する。後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/日を補充する。緊急性のある場合は後者を推奨する。後者の場合、クッシング病の治療効果判定に尿中遊離コルチゾールを用いる際は、採尿前日から終了までヒドロコルチゾンでデキサメタゾン 0.5~1 mg/日へ変更して行う。ヒドロコルチゾン最終内服後 24 時間が経過していれば、血中コルチゾールも治療判定に用いることができる。メチラポンによる肝機能障害に注意が必要である。長期使用によって、男性化徴候が悪化する場合がある。

(2) トリロスタン

トリロスタンは、 3β 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。ただし、1 日 480 mg までとする。効果発現は緩徐である。

(3) 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。また、長期使用によって呂律不全など神経毒性が現れることがある。

3. 放射線療法

手術後完全寛解に至らず、薬物療法による効果が不十分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（注2）。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. 両側副腎摘出術

下垂体手術・薬物療法・放射線療法が無効で他に治療法がない場合は、両側副腎摘出と生理量のヒドロコルチゾン補充療法を考慮する。

5. 合併症の治療

以下の合併症をととも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

6. 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 1 週間後の早朝血中コルチゾールが $1 \mu\text{g/dl}$ 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。

(注1) 急激な血中コルチゾール低下によってサイトカインストーム等が生じる例もあり、注意深い観察や十分なグルココルチコイド補充が必要である。

(注2) 晩発性下垂体前葉機能低下症に注意する。

高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

高プロラクチン（PRL）血症の診断の手引き

I. 主症候

1. 女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌
2. 男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌
3. 男女共通：頭痛、視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）

II. 検査所見

血中 PRL の上昇（注 1）

III. PRL 分泌過剰症の鑑別診断（表 1 参照）

1. 薬剤服用による PRL 分泌過剰（注 2）
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) 異常あり
視床下部・下垂体茎病変
表 1 の 2 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。）
先端巨大症（PRL 同時産生）
 - 2) 異常なし
他の原因（表 1 の 5、6）を検討する。該当がなければ視床下部の機能性異常と診断する。

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II を満たすもの。

（注 1）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、複数回測定して、いずれも施設基準値以上であることを確認する。マクロプロラクチノーマにおける PRL の免疫測定においてフック効果（過剰量の PRL が、添加した抗体の結合能を妨げ、見かけ上 PRL 値が低くなること）に注意すること。

（注 2）該当薬（表 2）があれば主治医の判断により（抗精神病薬の場合は処方医と相談の上、可能ならば 2 週間）休薬し、血中 PRL 基礎値を再検する。

表 1. 高 PRL 血症を来す病態

1. 下垂体病変
 - 1) PRL 産生腺腫
 - 2) 先端巨大症 (PRL 同時産生)
2. 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・ランゲルハンス細胞組織球症など)
 - (2) 炎症・肉芽腫 (下垂体炎・サルコイドーシスなど)
 - (3) 血管障害 (出血・梗塞)
 - (4) 外傷
3. 薬物服用 (腫瘍以外で最も多い原因は薬剤である。表 2 参照)
4. 原発性甲状腺機能低下症
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、高 PRL 血症による症候を認めない。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。

表 2. 高 PRL 血症を来す薬剤

ドパミン受容体拮抗薬 クロルプロマジン ハロペリドール メトクロプラミド	抗精神病薬 リスペリドン、クロルプロマジン ハロペリドール、 パリペリドン、オランザピン、クロザピン、アセナピン等
ドパミン合成阻害薬 α -メチルドパ	抗うつ薬 三環系抗うつ薬 (クロミプラミン、アミトリプチリン等) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (フルボキサミン等)
降圧薬 ラベタロール、レセルピン ベラパミル	
H2 受容体拮抗薬 シメチジン、ラニチジン	抗てんかん薬 フェニトイン
エストロゲン製剤 経口避妊薬	麻薬 モルヒネ、メサドン、アポモルヒネ等

高プロラクチン（PRL）血症の治療の手引き

原因となる病態によって治療方針は異なる。

1. 下垂体病変

PRL 産生腺腫（プロラクチノーマ）

薬物療法（カベルゴリン、プロモクリプチン）が基本である。カベルゴリンの場合、週1回就寝前、0.25 mg/回より開始し、PRL 値により漸増する。上限は1 mg/回とされている。プロモクリプチンの場合、2.5 mg/回、夕食後より開始し、PRL 値により5~7.5 mg/日、分2~3に漸増する。

場合に応じて手術を検討する。

2. 視床下部・下垂体茎病変

1) 機能的

カベルゴリン、プロモクリプチンを投与する。

2) 器質性

各々の疾患の治療を行う。

3. 薬剤服用によるもの

当該薬を中止する（抗精神病薬の場合は処方医と相談の上、可能なら中止する）。

4. 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。

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。

PRL 産生腺腫（プロラクチノーマ）の治療について

1. ドパミン作動薬による薬物療法が第一選択である。カベルゴリン、プロモクリプチン、テルグリドが用いられる。
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. マクロプロラクチノーマの場合、カベルゴリン、プロモクリプチン、テルグリド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）を来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、マクロプロラクチノーマ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. ミクロプロラクチノーマの場合、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。

バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き(平成30年度改訂)

バソ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. 尿量は成人においては1日3,000 ml以上または40 ml/kg以上、小児においては2,000 ml/m²以上
2. 尿浸透圧は300 mOsm/kg以下
3. 高張食塩水負荷試験におけるバソプレシン分泌の低下: 5%高張食塩水負荷(0.05 ml/kg/minで120分間点滴投与)時に、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。
4. 水制限試験(飲水制限後、3%の体重減少または6.5時間で終了)においても尿浸透圧は300 mOsm/kgを超えない。
5. バソプレシン負荷試験[バソプレシン(ピトレシン注射液[®])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(注1)。

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か、あるいは上限をやや上回ることが多い。
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(注2)。

IV. 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ソプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿浸透圧の上昇を認める。
2. 腎性尿崩症: 家族性(バソプレシン V2 受容体遺伝子変異またはアクアポリン2遺伝子変異)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。バソ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。

[診断基準]

確実例: Iのすべてと、IIの1、2、3、またはIIの1、2、4、5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-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-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。

(注1) 本試験は水制限試験後に行う。

(注2) 高齢者では中枢性尿崩症でなくても低下することがある。

表1. バソ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－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
 - ランゲルハンス細胞組織球症
 - サルコイドーシス
 - 結核
 - 脳炎
 - 脳出血・脳梗塞
 - 外傷・手術
-

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き

1. バソ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経鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）と口腔内崩壊錠があり、経鼻製剤では 2.5 µg/回、口腔内崩壊錠では 60 µg/回を、それぞれ 1 日 1 回から投与する。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、体重などをなるべく毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する（通常の用量は経鼻製剤：2.5～10 µg/回、1 日 2 回；口腔内溶解錠：60 µg/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。ひとたびデスマプレシンの投与量を定めた後も、血清ナトリウム濃度や体重を指標として水バランスに留意し、必要に応じてデスマプレシンの投与量を調整する。また、意識障害時にはデスマプレシンのかわりにバソプレシン（ピトレシン注射液[®]）を投与する場合もある。
2. 続発性中枢性尿崩症では、原疾患の治療を行う。特に下垂体前葉機能低下症を合併した症例ではヒドロコルチゾンの補充を行うが、この際に多尿が顕在化することがあるので留意する。

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂)

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) は、低ナトリウム血症にも関わらずバソプレシンによる抗利尿作用が持続している病態である。体液量は正常であり、診断においては脱水や細胞外液量増加を呈する疾患を鑑別する必要がある。低ナトリウム血症が緩徐に進行した場合は症状を認めないことが多いが、低ナトリウム血症が重度か、急速に進行した場合には、倦怠感、食欲低下、意識障害などの症状を呈する。意識障害を伴う低ナトリウム血症においては、3%食塩水投与によって血清ナトリウムを補正するが、急速な血清ナトリウム濃度の上昇は浸透圧性脱髄症候群を来す危険性があるため、慎重な管理を必要とする。

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

I. 主症候

脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

1. 血清ナトリウム濃度は 135 mEq/l を下回る。
2. 血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
3. 低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
4. 尿浸透圧は 100 mOsm/kg を上回る。
5. 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. 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。
2. 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。
3. 血漿レニン活性は 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
4. 血清尿酸値は 5 mg/dl 以下であることが多い。
5. 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。

IV. 鑑別診断

低ナトリウム血症を来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：原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用
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)

[診断基準]

確実例：IおよびIIのすべてを満たすもの。

表1. バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の原因

中枢神経系疾患	<ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎 脳炎 頭部外傷 くも膜下出血 脳梗塞・脳出血 脳腫瘍 ギラン・バレー症候群
肺疾患	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍 肺炎 肺結核 肺アスペルギルス症 気管支喘息 陽圧呼吸
異所性バソプレシン産生腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> 肺小細胞癌 睪癌
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 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）

バソ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1kg当り15~20mlに制限する。
3. 食塩を経口的に投与する [例：食塩9g/分3日（成人の場合）]。
4. 血清ナトリウム濃度が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。重篤な中枢神経症状がある場合は3%食塩水の急速投与も考慮する [例：3%食塩水100ml/10分（成人の場合）]。いずれの場合も、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. 血清ナトリウム濃度の上昇が、24時間で10 mEq/l、48時間で18 mEq/lを超えた場合は、3%食塩水の投与を速やかに中止する。また、5%ブドウ糖液の投与等によって血清ナトリウム濃度を再度低下させることを検討する。
6. 異所性バソ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、成人にはバソプレシン 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：欧米ではバソプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタンがバソ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、肝硬変と常染色体優性多発性嚢胞腎以外の適応は未認可である。

先天性腎性尿崩症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

先天性腎性尿崩症の診断の手引き

I. 症状（注 1）

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見（注 2）

1. 尿量は成人においては 1 日 3,000 ml 以上または 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上。
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
3. 血漿バソプレシン濃度は定常状態で 1.0 pg/ml 以上である。
4. 高ナトリウム血症を認める（注 3）。
5. 水制限試験においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を超えない。
6. バソ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（完全型）。
部分型（軽症型）では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。

III. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

中枢性尿崩症、心因性多飲症、高カルシウム血症、低カリウム血症、間質性腎炎、慢性腎盂腎炎、
薬剤（炭酸リチウムなど）による腎性尿崩症

IV. 遺伝学的検査

バソプレシン V2 受容体遺伝子またはアクアポリン 2 遺伝子の病原性変異

[診断基準]

確実例：I のすべてと、II の 1、2、3、4、6 または II の 1、2、3、5、6、および III と IV を満たすもの。

ほぼ確実例：I のすべてと、II の 1、2、3、4、6 または 1、2、3、5、6、および III を満たすもの。

（注 1） 新生児期、乳児期においては発熱、けいれん、成長障害等が主症状の場合がある。

（注 2） 新生児期、乳児期においては高ナトリウム血症が診断の契機となる場合がある。

（注 3） この場合、著明な脱水を引き起こす危険性があるため水制限試験は不要である。また、成人で診断される場合は血清ナトリウム濃度が正常高値のこともある。

先天性腎性尿崩症の治療の手引き

根治療法はなく、水分摂取や塩分制限による対症療法が主体となる。

参考：サイアザイド系利尿薬や、インドメタシンなどのプロスタグランジン合成阻害薬により尿量の減少が得られることがある。また、軽症例ではデスマプレシンにより尿量の減少が得られることがある。ただし、いずれも保険適用外である。

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

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 α -サブユニットや β -サブユニットが産生されることがある。臨床的に非機能性の腫瘍として見つかることが多いが、本手引きでは機能性腫瘍を対象とする。性ホルモン分泌亢進の症候に加えてゴナドトロピン値の高値を示すことがある。

I. 主症候

1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候、思春期早発症
2. 成人男性：女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常
3. 閉経期前の成人女性：月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巣過剰刺激症候群（閉経後には症状は顕性化しない）

II. 検査所見

1. 画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
2. ゴナドトロピン（LH または FSH）分泌過剰を認める。

III. 病理所見

腫瘍性病変において、免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める（注）。

IV. 参考所見

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では、血中 FSH は高値、血中 LH は低値～正常値を示すことが多い。

V. 鑑別診断

下記の疾患を除外する。

- 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
- 多嚢胞性卵巣症候群
- 薬剤による卵巣刺激症候群

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてと III と V を満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II のすべてと V を満たすもの。

（注）転写因子 SF-1、FSH もしくは LH の β -サブユニット、または α -サブユニット陽性所見も参考とする。

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療の手引き

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である。症候性、または増大傾向を示す場合に推奨される。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を考慮する。

2. 薬物療法

現在、保険適用のある薬物療法はない。

3. 放射線療法

外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存あるいは再発の場合で、腫瘍の増大傾向を認め、再手術が難しい場合に行う。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。

中枢性思春期早発症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

中枢性思春期早発症の診断の手引き

I. 主症候

1. 男児の主症候

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

2. 女児の主症候

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

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる（注 1）。

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

III. 検査所見

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

IV. 除外規定（注 3）

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

V. 参考所見

中枢性思春期早発症を来す、特定の責任遺伝子の変異（*GPR54*、*KISS-1*、*MKRN3*、*DLK1*）が報告されている。

[診断基準]

確実例：

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

疑い例：

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

[病型分類]

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

(注1) 発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

(注2) 各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値のない施設においては下記の別表1に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。

(注3) 除外規定に示すような状態や疾患が現在は存在しないが、過去に存在した場合には中枢性思春期早発症を来しやすいので注意する。

(注4) 先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。

(注5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

(別表1)

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH 基礎値 (mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH 頂値 (mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH 基礎値 (mIU/ml)	0.38-1.11	0.95-3.57	1.73-4.27	4.21-8.22
FSH 頂値 (mIU/ml)	4.38-9.48	5.69-16.6	4.68-10.8	11.2-17.3
基礎値 LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値 LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女児

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH 基礎値 (mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH 頂値 (mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH 基礎値 (mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.65	1.49-5.95
FSH 頂値 (mIU/ml)	10.7-38.1	13.2-21.1	6.98-14.3
基礎値 LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値 LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

中枢性思春期早発症の治療の手引き

I. 治療の目的

本症の内科的治療目的としては、二次性徴を消退させて心理社会的問題の改善をはかるとともに、成人身長を正常化することにある。

II. 治療方針

治療は LHRH アナログにて行う。

診断基準に合致した者のうち、治療目的にかなう症例が治療の対象となる。予測身長予後が良好で、心理社会的問題も無い場合は、治療介入の必要は無い。

視床下部過誤腫は、重症笑い発作に対する外科的アプローチ、腫瘍増大による障害を有する場合以外は、脳外科的治療は必要ない。

脳腫瘍の放射線照射による思春期早発症の場合、一過性に思春期早発症を来すが、長期的にはゴナドトロピン分泌不全症を来すことが少なくないので、治療開始時には家族に十分説明をしておく。

III. 治療の実際

1. LHRH アナログの投与量・投与方法

LHRH アナログの中枢性思春期早発症の治療薬としては、リユープロレリン酢酸塩をマイクロカプセル化して徐放剤としたリユープリン[®]がある。ブセレリン酢酸塩（スプレキュア[®]）の点鼻液も存在するが、点鼻の効果が不安定になりやすいため近年はあまり使用されていない。

リユープリン[®]の投与量は、原則として4週に1回30 µg/kg 皮下注射で開始する。多くの例は、ゴナドトロピン、性ホルモンの低下、二次性徴の進行停止または消退など十分な効果がみられる。しかし、臨床症状やゴナドトロピン、性ホルモンなどの値より、効果が不十分と考えられたときは、1回180 µg/kg まで増量できる。

リユープリン[®]は、初回投与直後は、ゴナドトロピン分泌促進作用を示すが、その後は分泌を抑制し、治療開始後早期より二次性徴の進行停止や消退が認められる。長期投与の報告でも、多くの例で臨床症状の消退、または進行停止が認められる。

女兒の特発性思春期早発症では、乳房腫大の開始が6歳以降、あるいは、その進行が緩徐である場合には、LHRH アナログ治療による成人身長の明らかな改善は認められないことが多い。

2. LHRH アナログ治療の副作用

副作用としては、女兒でエストロゲンが上昇している場合には、初回投与後1週間前後にLHRH アナログの初期の刺激作用により性器出血が起こることがある。月経様の出血が起こる可能性があることを、患児および保護者に説明しておくことが必要である。この他、注射部位の発疹、硬結がみられることがある。また、治療中の肥満度（BMI）増大も報告されている。

3. 治療の中止時期と中止後の性腺機能

いつ治療を中止するかについては、まだ統一的な見解が得られていない。治療中止時から成人身長に至るまでに、身長SDスコアは低下することが多く、また、一般に女子で骨年齢が13歳、

男子で15歳に達していたらその後の身長伸びは期待できない。これらを念頭に、予測成人身長、骨塩量の獲得、二次性徴が進行しないことの心理社会的影響を考慮しながら、個々の症例で、患者とよく相談しながら治療中止時期を決めることが必要である。

LHRHアナログ製剤による治療終了後の性腺機能回復はおおむね良好で、女兒の場合治療前に性器出血のあった症例では3~6ヶ月以内、性器出血のなかった例では2年以内にほぼ全例で月経が発来し、LHサージも確認される。

下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

下垂体 TSH 産生腫瘍の診断の手引き

I. 主症候

1. 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）を認める（注 1）。
2. びまん性甲状腺腫大を認める。
3. 下垂体腺腫による症状（頭痛・視野障害）を認める。

II. 検査所見

1. 血中甲状腺ホルモン（遊離 T4）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人の年齢・性別基準値と比して正常値～軽度高値を示す（Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH; SITSH）。
2. 画像診断で下垂体腺腫を認める。
3. 摘出した下垂体腺腫組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

III. 参考事項

1. 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（注 2）。
2. 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。
3. 腫瘍圧排による他の下垂体ホルモンの分泌低下症候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. 見かけ上の SITSH として、家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症、抗 T4 抗体や抗 T3 抗体による甲状腺ホルモンの高値、抗マウス IgG 抗体などの異種抗体による甲状腺ホルモンや TSH の高値があり、注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素を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。

IV. 鑑別診断

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 β の遺伝子診断が役立つ。

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてを満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II の 1、2 を満たすもの。

（注 1）中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

（注 2）少数例では反応を認める。

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に浸潤し、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的下垂体腫瘍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いたが、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始めている。

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、保険適用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。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

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

通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長（注 1）の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたって標準値（注 2）の $-1.5SD$ 以下であること。但し、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は、成長速度の観察期間は 2 年未満でもよい（注 4）。

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 5）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 6、注 7）：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（血漿）中 GH 濃度の頂値が 6 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 ng/ml 以下であること。

III. 参考所見

1. 明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（血漿）IGF-1 値が正常値に比べ低値である。

4. 骨年齢（注 8）が暦年齢の 80% 以下である。

[診断基準]

確実例：

1. 主症候が I の 1 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 1 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。

疑い例：

1. 主症候が I の 1 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 1 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 1 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1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1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9）

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-下垂体機能障害が生じたと判断（診断）された場合。
- (注4) 6か月～1年間の成長速度が標準値（注2）の-1.5SD以下で経過していることを目安とする。
- (注5) 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6) 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、下記の対応をおこなった上で判定する。
- ◇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）：環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ◇肥満：体重をコントロール後に検査する。
- (注7) 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8) Tanner-Whitehouse-2 (TW2) 法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 9) 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 (-3SD 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-1、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) を超えていても、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して、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。

成長ホルモン分泌不全性低身長症 (GHD) の治療の手引き

I. 成長ホルモン (GH) 治療方針

身長増加を促進させ、成人身長を正常化すること、代謝を改善することが目標である。GH だけでなく、他の欠乏しているホルモンの補充療法も必要である。低身長や思春期遅発に伴う心理的ケアも重要である。治療早期に標準身長に達するような治療ができればよいが、実際は難しい症例も存在する。

II. 治療開始年齢

GH 治療は、重症例で成長率の悪化が明らかな例、GH 分泌不良により低血糖を起こしていると考えられる例では早期治療 (特に低血糖がある場合には必要に応じて乳児期からでも開始) が推奨される。ただし、毎日注射しなければならないので、ある程度患者の協力が必要である。そのため、患児が自分の低身長を意識できる 5~6 歳頃開始するのが望ましい。1~3 歳頃から経過観察して、低身長の程度があまり進行しないものは 5~6 歳まで待つて精査を行う。低身長の程度が進行していく重症例では、身長 SD が著明に低下してからでは治療を行っても catch up が不十分となることが多いので、1 歳頃から治療を開始することもある。

III. 投与量、投与方法、投与ルート

通常、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175 mg を 6~7 回に分けて、皮下に注射する。自己注射が認められているので、患者または親に皮下注射の手技を教え、自宅で自己注射を行う。治療経過中は、患者の体重に合わせて必要量を随時調整していく。

IV. 注射の実際

GH 製剤は家庭で冷蔵庫 (4~6°C) に保存する。溶解後も冷蔵庫に保存しておけば、効力は長期安定であるが、1 ヶ月以内に使うのがよい。溶解後冷凍すると、その効力は減弱することが知られている。

薬は注射するおよそ 30 分前に冷蔵庫から取出して室温にしてから注射する。

皮下注射をする部位としては、臀部・大腿部・上腕外側部・前腹部が可能であり、いずれかを指示する。同じ場所に注射を続けると、脂肪萎縮や脂肪肥大が起こることがある。注射部位は毎日変えるように指導する。

注射をする時間は、夜寝る前が实际的で、また血中濃度や代謝に与える影響もより生理的である。

風邪などで、熱がある時には本人の負担を考慮し、注射を休ませてもよい。また、2~3 日の旅行（修学旅行など）などの時も、厳格に注射を指示するよりも休ませた方が、精神的な面も含めてよいと考えられる。

V. 有害事象

我が国で報告されている有害事象の多くは、軽度の肝機能障害や顕微鏡的微小血尿などの検査異常で、ほとんどの場合は治療を中断する必要がない。他の有害事象として、治療初期に一過性に頭痛、発疹などがみられるときがある。また治療経過中に、ペルテス病、大腿骨頭すべり症、扁桃肥大などが発症したという報告がある。

VI. 治療経過

副作用の早期発見のために、3~6ヶ月毎に血液検査、一般生化学検査、尿検査、甲状腺機能検査を行う。診察時には、身長、体重、思春期の有無を必ず調べる。女子は乳房が盛り上がってきた時、男子は精巣容量が 4 ml になった時を、思春期の開始時とする。

骨年齢を、前思春期には 1 年に 1 回、思春期には半年に 1 回測定する。日本人標準の TW2 法によって読影すると、思春期開始以降の骨年齢相当の身長 SD スコアは、成人身長 SD スコアと少ない誤差で一致するので、治療効果の予測に役立つ。

VII. GHD における他のホルモンの補充療法

他の下垂体ホルモンの分泌不全がある場合には、これを補償する。副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、成長ホルモンの順に補充を行うことを原則とする。

1. 甲状腺ホルモン

TSH 欠損を伴っているとき、または血中遊離 T4 が基準値以下の時は、GH 治療開始とともに甲状腺ホルモンを投与する。GH 治療経過中に血中遊離 T4 濃度が低下してきたときも、甲状腺ホルモンを投与して、血中遊離 T4 が基準値範囲に保っておいたほうがよい。

2. 副腎皮質ホルモン

ACTH の分泌不全を伴う場合はヒドロコルチゾンの生理量の投与を行う。ストレス時の投与量の増量などの対応策を十分に説明しておくことが重要である。

3. 抗利尿ホルモン

中枢性尿崩症の項参照。

4. ゴナドトロピン分泌不全症を伴った場合の性腺補充療法

ゴナドトロピン分泌低下症の項参照。

成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き（平成 30 年度作成）

1. 「成長ホルモン分泌不全症治療におけるトランジション」とは、小児期の成長促進を主たる目的とした治療から、成人期の代謝および QOL 改善、合併症予防を主たる目的とした治療へと移行する期間を指し、思春期年齢がこれにあたる。
2. 成長ホルモン分泌不全症においては、小児期からトランジション期を経て成人期にシームレスに治療を継続することが重要である。
3. 小児期の成長が完了（成長率 ≤ 1 cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点）あるいは完了に近くなった時点で、すべての症例においてなるべく早期に成長ホルモン治療の継続が必要かどうかの再評価を行う。
（小児成長ホルモン分泌不全症の中で、いわゆる特発性のものの多くにおいてトランジション期には成長ホルモン分泌不全の回復を認めることがある。）
4. 再評価は成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に基づく。
5. トランジション期の評価に際して、1 ヶ月以上、GH 治療中止期間をもうける。そして測定した IGF-1 値が、年齢及び性を考慮した基準値の $-2SD$ 以下の場合は、重症成人成長ホルモン分泌不全症の可能性が高い。
ただし重症成人成長ホルモン分泌不全症において、IGF-1 値が正常範囲内の症例もありうることを念頭に置き、原因疾患などを総合的に考慮して GH 分泌刺激試験の必要性について検討する。

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

疾患概念

成人期の成長ホルモン（GH）の分泌不全によって引き起こされる疾患である。

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および生活の質（QOL）の低下を来し、皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウエスト/ヒップ比の増加などの身体所見を認める。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、筋肉量減少、骨塩量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注1）を認める。主に心血管合併症の増加に伴い死亡率が上昇する。

原因として頭蓋内器質性疾患、手術および放射線治療歴、頭部外傷歴やくも膜下出血の既往、抗PIT-1抗体症候群、周産期異常（骨盤位分娩、出生時仮死など）、遺伝子異常、小児がん経験者、特発性などがある。

GH補充療法によって自覚症状およびQOLの改善、体組成異常・脂質代謝異常の改善、骨塩量増加および骨折リスクの低下、脂肪肝の改善を認める。後ろ向きの観察研究では生命予後の改善が示唆されている。

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（附 1-3）

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2）。
2. 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴（注3）または周産期異常の既往がある。

II. 内分泌検査所見

1. 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負荷を行い（注4）、下記の値が得られること（注5、注6）：
 - 1) インスリン負荷、アルギニン負荷、またはグルカゴン負荷において、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GHの頂値が3 ng/ml以下である（注5、注6）。
 - 2) GHRP-2負荷において、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GH頂値が9 ng/ml以下である（注5、注6、注7）。
2. GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある（注8）。

III. 参考所見

血清（血漿）IGF-1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9）。

[診断基準]

成人成長ホルモン分泌不全症：

1. Iの1または2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2およびIIの2を満たし、かつ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。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症（GH 補充療法の保険適用）：

成人成長ホルモン分泌不全症のうち、下記を満たすもの。

1. I の 1 または 2 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 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷では 9 ng/ml 以下）のもの。
2. I の 2 および II の 2 を満たし、かつ II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷では 9 ng/ml 以下）のもの。

重症以外の成人成長ホルモン分泌不全症（GH 補充療法の保険適用対象外）：

成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注 1) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。
- (注 2) 適切な GH 補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部（growth without GH と呼ばれる）では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。
- (注 3) 頭蓋内の腫瘍、炎症、自己免疫、肉芽腫、感染、嚢胞、血管障害などの器質性疾患、頭部外傷歴やくも膜下出血の既往、手術および放射線治療歴、小児がん経験者（視床下部下垂体系に影響のある病態や治療を受けた者）あるいは画像検査において視床下部下垂体系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。原因疾患によって画像検査では軽微な所見の場合がある。
- (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 負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH 負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。
- (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。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 6) 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。
 1. 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。
 2. 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
 3. 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
 4. 高齢者、肥満者（アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合）、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者
- (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。

- (注8) 器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合 GH 分泌が障害されている。
- (注9) 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。
- (附1) 本手引きは原則として18歳以上で用いるが、18歳未満であってもトランジション期には本疾患の病態はすでに始まっているため、適切な時期に評価および治療の継続を検討する。
- (附2) 小児期に 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3) 再検査によって重症成人 GH 分泌不全症が診断された小児期発症成人 GH 分泌不全症においては、トランジション期にシームレスな GH 補充を継続することが重要である。

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も必要である。

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のみが保険適用となる。その他の成人 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。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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、かつ血中 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 1 mg/日である。GH に対する反応性には個人差が大きいことから (注1)、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2)。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。

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 補充量の増加を来すことがある。

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-1 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。

(注 1) 特に高齢者では少量から開始する。

(注 2) 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。

ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

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）
4. 血圧低下
5. 精神障害（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正常低値～低値（注 1）
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 2）。
4. ACTH 分泌刺激試験 [CRH 試験（100 µg 静注）（注 3）、インスリン低血糖試験（注 4）] 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 5）]。
5. 迅速 ACTH 試験（コートロシン[®] 250 mg 静注）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 試験（コートロシン Z[®] 500 mg、3 日間筋注）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）については十分病歴を確認する。

[診断基準]

確実例：I の 1 項目以上と II の 1～4 を満たすもの（II の 5 を満たす場合はより確実）。

（注 1）血中コルチゾール値に関しては、約 10% の測定誤差を考慮して判断する。

（注 2）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 3）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 4）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（0.1 U/kg 静注）から半分（0.05 U/kg 静注）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5) 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。

(附) ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体および近傍の器質性疾患や炎症性疾患に加え、近年では免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 分泌低下症が増加している。免疫チェックポイント阻害薬使用の際は ACTH 分泌低下症に伴う副腎不全に十分な注意が必要である。

ACTH 分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

副腎皮質ホルモンによる補充療法

II. 治療の実際

通常、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 回とし、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 5～10 mg/日）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/日）とする。副腎クリーゼを疑う場合は、診断前でも検査に優先して治療を行う。

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/日の場合	朝 10 mg	夕 5 mg
	20 mg/日の場合	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。

III. 注意点

- 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 2～3 倍に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、使用法を明確に指示する。シックデイには、3 分割投与が望ましい。全身麻酔を要する手術時には、手術当日ヒドロコルチゾン 200 mg/日（100 mg 静注 + 100 mg 点滴/24 時間など）を投与し、約 1 週間かけて通常の補充量まで漸減する。
- 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェック

など経過観察が必要である。

3. 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。

プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

II. 検査所見

1. 血中 PRL 基礎値の低下（注 1）

2. TRH 負荷試験

TRH 負荷（200～500 μg 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（注 2）。

[診断基準]

確実例：I と II のすべてを満たすもの。

（注 1）複数回測定し、いずれも低値であることを確認する。

（注 2）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。下垂体腫瘍患者に TRH 負荷試験を施行する場合、下垂体卒中を引き起こすことがあるので、その施行の可否に関して患者毎に判断する必要がある。

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。

ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

1. 二次性徴の欠如（男子 15 歳以上、女子 14 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、または稀発月経）
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

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、クロミフェン、またはエストロゲン負荷）に対して、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応（注）。
3. 血中、尿中性ステロイドホルモン（エストロゲンまたはテストステロン）の低値。

III. 参考所見

小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症（Kallmann 症候群）、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は分娩時の大量出血の既往がある場合がある。また、Kallmann 症候群では MRI にて嗅球無形成または低形成を認めることが多い。ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応を認めることが多いが、先天性では反応が低下することもある。

IV. 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・神経性やせ症を除く。

[診断基準]

確実例：

1. I のいずれかと II のすべてを満たすもの。
2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの。

（注）視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。

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

治療を開始する前に必ず視床下部下垂体の器質的疾患（腫瘍や炎症など）を検索する必要がある。器質的疾患がある場合には、その治療を優先する。ない場合にも、下垂体前葉ホルモン分泌能の包括的な評価を行い、性ホルモンに優先して補充を開始すべきグルココルチコイド等の必要性がないかを確認する必要がある。

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・成熟はテストステロン補充療法で可能である。妊孕性獲得のために最も期待される方法は、hCG-rFSH（hMG）療法である。これが無効な場合は、性腺疾患の検索が進められる。

テストステロン補充療法、hCG療法、hCG-rFSH療法のいずれの場合も、生理的な思春期進行に似せて少量より開始し漸増することが望ましいが、年齢などを考慮して初期から高用量で開始することもある。早期から精巣容積の確保を希望する場合には、初めからhCG-rFSH療法を行ってもよい。

II. 治療の実際

1. テストステロン補充療法：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）

12.5～25 mg/回を4週毎に筋注から開始し、3～6ヶ月毎に250 mg/回4週毎に筋注まで2年程度をかけて増量する。

2) 成人量エナント酸テストステロン（デポ剤）

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

2. hCG-rFSH（hMG）療法：小児期からの治療は下記の順序で進める。

1) hCGは125～250単位 週1～2回皮下注射で開始、2年程度かけて成人量まで漸増する。

rFSHは37.5単位 週1～2回皮下注射より開始、1年程度で成人量まで漸増する。

2) 成人量hCG：1,500～3,000単位/回、週2回皮下注射を行う。

成人量rFSH製剤：75～150単位/回、週2回皮下注射する。または、成人量hMG：75～150単位/回、週2回筋注する。

成人hCG-rFSH療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値が300 ng/dlを超えることを目標とする。血清テストステロンの反応を参考にしてhCG投与量を増減する（最高5,000単位/回）。rFSH（hMG）製剤は通常75単位で開始し、テストステロンが上昇しても精子形成がない時は150単位まで増量する。それでも効果がない時は、投与回数を週3回まで増量する。

III. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時（男子は平均 11.5 歳）にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン補充療法、hCG-rFSH 療法などのホルモン補充療法は、高用量より開始すると急速な二次性徴の成熟を促すため、原則として少量から開始して漸増する。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。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、ホルモン補充療法開始時の骨年齢による。

女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

小児女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

小児期の治療の目標は、生理的な思春期進行を模して、性成熟を促進・完成させることである。それに伴い二次性徴発来不全による心理社会的問題も改善する。小児期ではまずエストロゲン製剤による二次性徴導入を行い、月経発来後は成人女性ゴナドトロピン分泌不全症の治療に移行する。

I. 開始時期

一般的な日本人女子の二次性徴開始年齢は9.5歳で、標準範囲としては±2歳である。従って、二次性徴の導入開始年齢は、暦年齢12歳、遅くとも14歳までを目安とする。一方、女性ホルモン補充療法により二次性徴の進行と共に骨成熟も進行し、成長期は終了に向かう。女性ホルモン投与による二次性徴導入治療において、思春期獲得身長は10~15 cmと考えられているため、成人身長145 cm (-2.5SD) 以上を目指すとして逆算し、135 cmに到達していることを治療開始のもう一つの目安とする。

II. 女性ホルモン補充療法

基本的に女性ホルモンは貼付製剤(17β エストラジオール製剤)を使用することが望ましい。理由として、貼付製剤ではエストロゲンは皮膚で吸収され、肝臓を通らずに標的器官に達するため、肝でのIGF-1合成に干渉することがないためである。

現在国内で保険収載されている貼付製剤の最少量は0.09 mg/枚である。2日に一回の貼り替えで、1/2枚(0.045 mg)から開始し、生理的な思春期進行を模して、3~6ヶ月毎に0.09、0.18、0.36 mg/2日と倍量に増やし、性器出血を認めた時点または2年程度経過した時点で黄体ホルモン製剤を追加し、カウフマン療法に移行する。

年齢、身長、月経を誘発するまでの期間を考慮して開始量、増量速度は調整する。すでに年齢が進んでいる場合は、初期投与量を0.09~0.18 mg/2日から開始し、増量を早く進めるなど個別に対応する。逆に月経発来まで時間的余裕がある場合は、さらに少量の0.09 mgの1/4枚から開始することもある。経口女性ホルモン剤を使用する場合も、少量から開始[(例: プレマリン® またはジュリナ® 1/8錠(粉碎して使用))、3~6ヶ月毎に倍量とし、2年程度でカウフマンに移行する。

思春期前小児における成長促進と骨塩量増加、認知機能改善を目的とした極少量の女性ホルモン投与は、有効性が確立しておらず、ルーチンの投与は推奨されていない。

III. 治療中のモニタリング

子宮の成長を腹部超音波検査でモニターする。骨密度を測定し、骨塩量の増加を確認する。

成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

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る。無月経の重症度の診断では、まずプロゲステロン試験を行い、黄体ホルモン剤投与後に消退出血が認められたら第1度無月経と診断する。プロゲステロン試験で出血が認められない場合は、エストロゲン・プロゲステロン試験を行い、エストロゲン剤を投与した後にエストロゲン剤と黄体ホルモン剤を投与し消退出血が認められたら第2度無月経と診断する。エストロゲン・プロゲステロン試験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

挙児希望がない症例では、性ステロイドホルモン投与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周期的に投与する（ホルムストローム療法）。第2度無月経では、周期的なエストロゲン剤および黄体ホルモン剤の併用投与（カウフマン療法）を行う。いずれも6か月間を目安に治療を行い、投与中止後に自然の月経発来を期待する。

1. ホルムストローム療法

月経周期の後半期に10日程度、黄体ホルモン剤を経口投与する。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（14日間程度）、エストロゲン剤のみを経口投与し、引き続き後半期（14日間程度）にエストロゲン剤に加えて黄体ホルモン剤を経口投与する。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50~100 mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後5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、副作用として複数個の排卵による多胎妊娠や、卵巣過剰刺激症候群（Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）があるので注意が必要である。

消退出血あるいは月経周期の5~7日目からFSH製剤（hMG、純度の高い尿由来FSH製剤、rFSH製剤を含む）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発する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。FSH製剤投与中は超音波検査による卵胞発育モニタリングを行い、卵胞径17mm以上の卵胞が得られた時点でhCGを投与する。卵巣過剰刺激症候群を引き起こす恐れがある場合（16mm以上の卵胞が4個以上認められる場合）は、hCGを投与せず治療を中断する。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) 少量長期投与法などの方法が試みられる場合がある。

TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

TSH 分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候（注 1）

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. 血中甲状腺ホルモン（特に遊離 T4）の低値（注 2）。
2. 血中 TSH は低値～軽度高値（注 3）。
3. 画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める。あるいは、頭蓋内器質性疾患の合併、既往歴、治療歴、または周産期異常の既往歴を有する。
4. TRH 試験（200～500 μg ）に対する血中 TSH（注 4）
 - 1) 低反応または無反応
 - 2) 遷延または遅延反応を示す（注 5）。

III. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

非甲状腺疾患（nonthyroidal illness、low T3 症候群）を除外する（注 2）。

[診断基準]

確実例：I の 1 項目以上と II の 1、2、3 を満たす。または、I の 1 項目以上と II の 1、2 と 4 の 1) あるいは 2) を満たすもの。

ほぼ確実例：II の 1 と 2 を満たすもの。

（注 1）ほとんど症状を認めない症例も多い。

（注 2）血中遊離 T3 が低値、遊離 T4 が正常の場合には、nonthyroidal illness（low T3 症候群）が疑われるが、さらに重症例では遊離 T4、TSH も低値となる。

（注 3）間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では、血中 TSH は基準値内を示すことが多い。少数例では軽度高値を示すこともある。生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある。TRH 試験後の血中 T3 増加率（120 分後）は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考となる。

（注 4）腺腫が大きい場合下垂体卒中の危険性があることを説明する必要がある。

（注 5）視床下部性の場合、TRH の 1 回または連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と TRH 試験での低反応が認められることがある。

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、L-T4 製剤）を経口投与する。投与量は血中遊離 T4 濃度が基準値内上半分となるように調節する。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 μg 、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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 L-T4 錠にアレルギー反応を示す場合には、レボチロキシナトリウム散や T3 製剤（リオチロニンナトリウム）を投与する。T3 製剤の初回投与量は 1 日 10～25 μg 、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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 L-T4 製剤 5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、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。

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(平成30年度改訂)

定義

ここでは偶発性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画像検査(CT、MRIなど)で偶然に発見された下垂体部腫瘍あるいは腫瘍性病変(表1)。

鑑別診断と検査

病変に伴う症候を評価するため、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。同時に可能な限り鑑別診断のための検査を行う。

治療方針

I. 画像上、下垂体腺腫以外の病変が疑われる場合、疑われる各疾患の治療方針に基づき、治療方針を立てる。ただし無症状の場合には経過観察を基本とする(注3)。

II. 下垂体腺腫が画像上強く疑われた場合には内分泌検査を行い、機能性下垂体腺腫と診断された場合には、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。

III. 非機能性下垂体腺腫の場合には下記の方針とする。

1. 画像診断(主にMRI)上、腫瘍が視神経・視交叉を圧迫しており、眼科的検査で視機能障害が明らかな場合は手術療法が推奨される。
2. 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が、眼科的検査で明らかな視機能障害が証明できない場合は相対的手術適応とする(注4)。
3. 上記1、2以外の場合は原則として定期的な経過観察とする(注3)。経過観察としては、当初は3か月後およびその6か月後とし、以後は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を測定する。MRI上、腫瘍の増大傾向が明らかな場合には手術療法を考慮する。
4. 明らかな進行性の下垂体機能低下症がある場合には手術も考慮する。また下垂体機能低下症がある場合には適切な補充療法を行うことが必要である。ただし、下垂体腫瘍による下垂体機能低下症については明確なエビデンスはない(注5)。

(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、テストステロン(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) 視野検査は静的視野検査の感度が高い。

(注3) 若年者は増殖能の高い腺腫や他の腫瘍性病変の可能性がある。また、高齢者も悪性腫瘍の可能性があるので、経過観察を行う場合はより慎重な対応が必要である。

(注4) 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(IC)を行った上で、

患者が手術を希望する場合には手術を実施する。手術療法を選択しない場合には経過観察とする。
 (注5) GHの補充は重症GH分泌不全症で考慮されるが、腫瘍の存在する状況では補充による有益性がその危険性(腫瘍の増大など)を上回る場合に考慮される。その際も十分なICを行ったうえで最終的な方針を決定する(ただし、GH補充による腫瘍増大のエビデンスはない)。

表1. 下垂体およびその近傍にできる代表的な腫瘍性、あるいは腫瘍性病変

腫瘍性疾患 下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、下垂体後葉腫瘍(下垂体細胞腫など)、髄膜腫、脊索腫、神経芽腫、胚細胞腫、悪性リンパ腫、転移性下垂体腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症
腫瘍類似疾患 ラトケ嚢胞、くも膜嚢胞
非腫瘍性疾患 下垂体炎(リンパ球性下垂体前葉炎、漏斗下垂体後葉炎、汎下垂体炎)、IgG4関連疾患、サルコイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症、感染性肉芽腫(真菌、結核、細菌性など)、下垂体膿瘍、下垂体過形成、脳動脈瘤

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）

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薬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。

I. 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

II. 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

III. 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。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。一方、視床下部下垂体に限局した病変の鑑別は困難な場合が多く、典型的ではない場合や病変の増大が認められる際は下垂体生検について検討する。下垂体生検の際には適切な生検部位の選択が必要で、可能であれば薬理量のステロイド投与前に検討する。

1. 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
2. 視床下部下垂体に限局した病変
 - 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）

リンパ球性下垂体前葉炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍性病変による局所症候
2. 疲労感、無月経などの下垂体機能低下症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 画像検査で下垂体前葉のびまん性腫大を認める。
4. 造影MRI検査において病変部位の均一な強い造影増強効果を認める（注1）。
5. 下垂体の生検で前葉にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注2）。

III. 参考所見

1. 女性、特に妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. 高プロラクチン血症を認めることがある。
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のいずれかとIIのすべてを満たすもの。

疑い例：IのいずれかとIIの1、2、3、4を満たすもの。

（注1）まれに嚢胞性病変を示すことがある。

（注2）下垂体生検で肉芽腫病変、泡沫化組織球の細胞浸潤、壊死病変を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎、壊死性下垂体炎とそれぞれ呼称される。

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断の手引き

I. 主症候

口渇、多飲、多尿

II. 検査・病理所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める。
2. 画像検査で下垂体茎の肥厚または下垂体後葉の腫大を認める。
3. 造影 MRI 検査において病変部位の均一な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病変部位にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める。

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 のすべてを満たすもの。

疑い例：I と II の 1、2、3 を満たすもの。

リンパ球性汎下垂体炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候および下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める（注1）。
4. 画像検査で下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
5. 造影MRI検査において病変部位の均一な強い造影増強効果を認める。
6. 下垂体または下垂体茎の生検で病変部位にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注2）。

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の1、2とIIのすべてを満たすもの。

疑い例：Iの1、2とIIの1、2、3、4、5を満たすもの。

（注1）続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

（注2）下垂体生検で肉芽腫病変、泡沫化組織球の細胞浸潤、壊死病変を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎、壊死性下垂体炎とそれぞれ呼称される。

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、腫瘍による圧迫症状（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（プレドニゾロン換算で 0.5~1.0 mg/kg/日、高齢の場合や病態に応じて調節）を投与し、症状の改善を認めれば漸減する。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瘍の部分切除による減圧を検討する。
2. 薬理量のグルココルチコイドを投与する場合には、全身検索や下垂体生検の必要性を検討し、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瘍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。

IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き（平成 30 年度作成）

IgG4 関連下垂体炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの 1 つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める（注 1）。
4. 画像検査で下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
5. 血清 IgG4 濃度の増加を認める（注 2）。
6. 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 3）。
7. 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 4）。

III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い。
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変（注 4）が出現することがあるので注意が必要である。

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、6 または II の 3、4、6 を満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、7 または II の 3、4、7 を満たすもの。

疑い例：I のいずれかと II の 1、2、4、5 または II の 3、4、5 を満たすもの。

（注 1）続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

（注 2）135 mg/dl 以上。ステロイド投与により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。

（注 3）IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える、または IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上。

（注 4）後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性睪炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

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性に IgG4 陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある。

IgG4 関連下垂体炎の治療の手引き

自己免疫性視床下部下垂体炎および IgG4 関連疾患の治療の手引き (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4505>) を参照して治療を行う。

日本内分泌学会「医学系研究の利益相反（COI）に関する共通指針の細則」第2条に則り、本手引きの内容に関連し、各策定参加者が開示すべき COI 関係にある企業・組織や団体を以下にまとめた。

申告事項	策定参加者氏名	COI 関係にある企業・組織・団体の名称
役員・顧問		
株保有・利益		
特許使用料		
講演料	有馬 寛・高橋 裕・沖 隆 堀川玲子・有馬 寛・高橋 裕・高野幸路 沖 隆 西岡 宏・高橋 裕・高野幸路 高橋 裕・有馬 寛・西岡 宏・高野幸路 有馬 寛 高橋 裕	ノバルティスファーマ株式会社 ノボノルディスクファーマ株式会社 ファイザー株式会社 帝人ファーマ株式会社 日本イーライリリー株式会社 協和発酵キリン株式会社 JCR ファーマ株式会社
原稿料		
治験・受託研究・共同研究費	堀川玲子 西岡 宏 高橋 裕	ノボノルディスクファーマ株式会社 帝人ファーマ株式会社 小野薬品工業株式会社
奨学寄附金	堀川玲子 有馬 寛 有馬 寛 高橋 裕	サンド株式会社 ノバルティスファーマ株式会社 ファイザー株式会社 帝人ファーマ株式会社
寄付講座所属		
贈答品などの報酬		