

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「確実例」を対象とする。

A. ギ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)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、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 血中ギナドトロピン(LH、FSH)は高値ではない。
- ② ギナドトロピン分泌刺激検査(LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与等)に対して血中ギナドトロピンは低ないし無反応。但し、視床下部性ギ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(estrogen, progesterone, testosterone など)の低値
- ④ ギ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

ギ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

確実例: (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。
- ④ ACTH 分泌刺激試験(CRH、インスリン負荷など)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。
- 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。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。

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

確実例: (1)の1項目以上と(2)の①～③を満たし、④あるいは④および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。
- ② TSH 分泌刺激試験(TRH 負荷など)に対して、血中 TSH は低反応ないし無反応。但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。

2. 診断基準

確実例: (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、身体のみはとれていて、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 16ng/ml 以下であること。

2. 診断基準

以下を満たすものを「確実例」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 頂値がすべて 3ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 10ng/ml 以下)のもの。

または、主症候が1(1)の②または、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、治療歴また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、または 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4、5)。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 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である(注6)。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症(「確実例」)

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 分泌不全症の判定に用いられる(注7)。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. I の1項目以上を満たし、かつⅢの1を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の1あるいは I の2と3を満たし、かつⅡの1で2種類以上の GH 分泌刺激試験における血清(血漿)GH の頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。
2. I の4 とⅡの2を満たし、Ⅱの1で1種類の GH 分泌刺激試験における血清(血漿)GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人 GH 分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人 GH 分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切な GH 補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 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4) 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

- ・ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ・ 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
- ・ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
- ・ 薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
- ・ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

(注5) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。しかし、キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。

(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、下垂体性低身長症または 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) 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。

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 1.5 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 μ 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。

2. 診断基準(「確実例」)

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： 以下のいずれかをみたすもの

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また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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。