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（ATCH）、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）：デスモ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-I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トーゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲストーゲン剤併用（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、挙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30～50µg/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６µg/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TSHβないしはTSH染色性を認める。

２．参考事項

（１）αサブユニット/TSHモル比＞1.0（注１）

（２）TRH試験により血中TSHは無～低反応を示す（頂値のTSHは前値の２倍以下となる。）例が多い。

（３）他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。

（注１）閉経後や妊娠中は除く（ゴナドトロピン高値のため。）。

３．鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

４．診断基準

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

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

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、重症を対象とする。

軽症：　　血清遊離T4濃度　1.5～3.0ng/dL

血清TSH濃度　5.0µU/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　5.1µU/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５µg/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５µg/dL以上を示す。

③DDAVP試験：DDAVP（４µg）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中コルチゾール値が、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（100µg）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 10µg/dL以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100µg/日以下

中等症： 血清コルチゾール濃度 10.1～20µg/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300µg/日

重症：　　血清コルチゾール濃度 20.1µg/dL以上

尿中遊離コルチゾール排泄量 301µg/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、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。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。

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。



＜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は、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３ng/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－下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

（注３）重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験又はGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。

（注４）次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。

中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。

成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。

薬理量の糖質コルチコイド、α-遮断薬、β-刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬

高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

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

（注６）栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

（注７）重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清（血漿）GH基準値はまだ定まっていない。

（附１）下垂体性小人症、下垂体性低身長症又はGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴があるものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

（附２）成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、２種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

（附３）18歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態は既に始まっている可能性が考えられる。

E．プロラクチン（PRL）分泌低下症

１．主要項目

（１）主症候

産褥期の乳汁分泌低下

（２）検査所見

①血中PRL基礎値の低下（複数回測定し、いずれも1.5ng/mL未満であることを確認する。）。

②TRH負荷試験。TRH負荷（200～500µg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。