

59 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

2005年に発表された特発性心筋症調査研究班による診断の手引きによると、拘束型心筋症の基本病態は左心室拡張障害であり、(1)硬い左心室(stiff left ventricle)の存在、(2)左室拡大や肥大の欠如、(3)正常または正常に近い左室収縮機能、(4)原因(基礎心疾患)不明の4項目が診断の必要十分条件とされている。

2. 原因

不明

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、多くの症例では、労作時呼吸困難が最初に自覚される。これは労作時の心拍数増加に伴い拡張時間が短縮することで左室流入血流量が低下し、心拍出量が十分に増えないためである。息切れや呼吸困難、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、起座呼吸や全身倦怠感、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じることもよくある。また、心内腔血栓による末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

拘束型心筋症は収縮性心膜炎と臨床像がまぎらわしいことがあるが治療法が異なるので専門医による鑑別診断が重要である。拘束型心筋症に特異的な治療はない。対症療法として、心不全、不整脈および血栓・塞栓症の治療が大切である。

a. 心不全の治療

主症状は心不全に伴ううっ血症状であり、左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)患者の治療法に準じて行われる。治療薬の主流は利尿薬である。

b. 不整脈の治療

不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。また、心房細動に伴い頻脈となった場合は、拡張時間短縮によりさらに病状を悪化させるため、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、β遮断薬などを用いて心拍数コントロールが試みられる。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と恒久的ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、塞栓症の予防のために長期にわたるワルファリン、FXa阻害薬や直接トロンビン阻害薬などの非ビタミンK阻害薬経口抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は64%、10年生存率は37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA心機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が18mmHg以上・左房径60mm以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準をもとに研究班にて改訂)
6. 重症度分類
拘束型心筋症重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能 ④原因不明の4項目を特徴とする。左室収縮機能、壁厚が正常にもかかわらずうつ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断がされていることが必要である。

各々の条件を記載する。

- ①心拡大の欠如:心エコー、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如
- ②心肥大の欠如:心エコー、MRIなどによる心室肥大の欠如
- ③正常に近い心機能:心エコー、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画
- ④硬い左室:心エコー・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見
- ⑤鑑別診断:肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

- | | | |
|-------------|------------|------------|
| ・収縮性心膜炎 | ・虚血性心疾患の一部 | ・高血圧性心疾患 |
| ・肥大型心筋症 | ・拡張型心筋症 | |
| ・二次性心筋症 | | |
| 心アミロイドーシス | 心サルコイドーシス | 心ヘモクロマトーシス |
| グリコーゲン蓄積症 | 放射線心筋障害 | 家族性神経筋疾患など |
| ・心内膜心筋線維症など | | |

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感(全身倦怠感)、胸痛(胸部圧迫感)など。

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3) 聴診

IV音

(4)心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、ST-T異常、脚ブロックなど。

(5)心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い左室駆出率、拡張機能障害、心肥大の欠如※1。心房拡大、心腔内血栓など。

(6)心臓カテーテル検査

冠動脈造影:有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影:正常に近い左室駆出分画※2。

右心カテーテル検査:左室拡張障害(右房圧上昇、右室拡張末期圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など)。

左心カテーテル検査:左室拡張末期圧上昇。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8)運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9)心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める※3。心アミロイドーシスやヘモクロマトーシスの除外。

(10)家族歴

家族歴が認められることがある。

※1. 心エコー所見

(項目)	(計測値)
①心拡大の欠如	左室拡張末期径 \leq 55mm 左室拡張末期径係数 $<$ 18mm
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚 \leq 12mm 左室後壁厚 \leq 12mm
③ドプラ検査	TMF:偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $>$ 50mm、左房容積 $>$ 140ml

※2. 心臓カテーテル検査:

(項目)

(計測値)

正常に近い左室駆出分画

左室駆出分画 \geq 50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)、心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。診断に必要な所見が呈示されていること。) または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。

<重症度分類>

拘束型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたす
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≥500 ≥2000	4項目のいずれかをみたす
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、 補助人工心臓、 心臓移植適応の いずれか		2項目のすべてをみたす

注釈

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3連発以上で持続が30秒未満のもの
- 3) 補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 4) 心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

- 1) 活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。

IV度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。
-----	---

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

- | | | | |
|--|----|-----|---|
| 1. 夜、楽に眠れますか？(1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 2. 横になっていると楽ですか？(1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 5. 着替えが一人でできますか？(2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets) | はい | つらい | ？ |
| 14. 健康な人と同じ速度で 2 階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 17. 雪かきはできますか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 19. ジョギング(時速 8km 程度)を 300～400m 歩いても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets 以上) | はい | つらい | ？ |

症状が出現する最小運動量 _____ Met s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met として活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6～11、13～20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合**には、**0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- | | | |
|-------------------------------------|---|---------|
| ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。 | } | → はい |
| ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。 | | |
| ・ぞうきんがけを試みたが、少しつらかった。 | } | → つらい |
| ・ぞうきんがけを試みたが、つらかった。 | | |
| ・できそうになかったため、ぞうきんがけはしなかった。 | | |
| ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。 | } | → わからない |
| ・ぞうきんがけをししばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 | | |
| ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。 | | |

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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。

60 再生不良性貧血

1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髄が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしも全ての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断が紛らわしい疾患は、骨髄異形成症候群(MDS)の不良性貧血(FAB 分類)である。骨髄不全が免疫学的機序によって起こっていることを示す発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球(PNH タイプ血球)や HLA クラス I アレル欠失血球が検出される場合には再生不良性貧血と積極的に診断することができる。

2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。後天性再生不良性貧血の大部分は造血幹細胞を選択的に傷害する T リンパ球と、それに伴って産生される造血抑制性サイトカインによって発症する。昨今、T リンパ球による造血幹細胞の傷害を示唆する様々な証拠が得られつつあるが、T リンパ球の標的となる自己抗原はまだ同定されていない。

3. 症状

(1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

(2)出血傾向

皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症例では眼底出血、脳出血、消化管出血、性器出血もみられる。

(3)感染症状

重症例では、顆粒球減少に伴う感染によって発熱がみられる。

4. 治療法

支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が 500/ μ l 未満で感染症を併発している場合には 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF) を投与する。血小板数が5千/ μ l 前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を1~2 万/ μ l 以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。

頻回の赤血球輸血のため血清フェリチンが 1,000ng/ml を超える例に対しては輸血後鉄過剰症による臓器障害を軽減するためデフェラシロクスを投与する。

造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法、②蛋白同化ステロイド療法、③トロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)、④造血幹細胞移植がある。

Stage 1 及び Stage 2a に対する治療

血小板が 10 万/ μ l 未満の基準を満たす場合には、3.5 mg/kg/日前後のシクロスポリンを開始し、血小板や網赤血球の増加がみられないかどうかを観察する。再生不良性貧血の診断基準を満たす場合でも、血小板が 10 万/ μ l 以上の例は免疫病態による骨髄不全ではないため、無治療で経過を観察するか、蛋白同化ステロイドの効果をみる。8 週間以上シクロスポリンを投与しても反応がみられず、血球減少が進行する場合には、Stage 2b 以上の治療方針に準じて治療する。血球減少の進行がない場合は、無治療で経過を観察するか、TPO-RA または蛋白同化ステロイドの効果をみる。

Stage 2b 以上の重症度で輸血を必要とする例に対する治療

ウサギ ATG(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)、シクロスポリンならびに TPO-RA であるエルトロンボパグの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。ATG とシクロスポリンの併用により、約 6 割の患者が輸血不要となるまで改善するが、さらにエルトロンボパグを併用すると奏効率が高くなる。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70% 以下であるため、適応は免疫抑制療法の無効例に限られる。

難治例に対する治療

シクロスポリンや ATG が無効であった再生不良性貧血の 50%~80% に TPO-RA のエルトロンボパグまたはロミプロスチムが奏効する。これによって、従来は輸血依存性が改善しなかった例や、非血縁ドナーからの骨髄移植に進まざるを得なかった患者のかなりの例が救済されている。

なお、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない MDS との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による(免疫抑制療法が効きやすい)骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性のある検査所見として、PNH タイプ血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値(320 pg/ml 以上)などがある。

5. 予後

かつては重症例の約 50% が半年以内に死亡するとされていた。近年では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるよう

になったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となっていたが、最近では、これらの例の約半数が TPO-RA によって改善するようになっている。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約5%が PNH に移行する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
7,593 人
2. 発病の機構
不明(造血幹細胞を特異的に傷害する T リンパ球が何らかの原因によって誘導され则认为られるが、その原因は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、TPO-RA、造血幹細胞移植などがあるが、造血幹細胞を傷害する機構を選択的に排除する方法は確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(最重症例の一部や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法や TPO-RA によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要。)
5. 診断基準
あり(研究班による)
6. 重症度分類
再生不良性貧血の重症度基準を用いて、Stage2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷絹子

<診断基準>

再生不良性貧血の診断基準

Definite を対象とする

A. 血液検査所見

以下の3項目のうち、少なくとも2つを満たす。

- ①ヘモグロビン濃度:10.0g/dl 未満 ②好中球:1,500/ μ l 未満 ③血小板:10 万/ μ l 未満

B. 骨髄検査所見

以下の1)、2)のいずれか1つ以上を認める。

- 1)骨髄穿刺所見(クロット標本を含む。)で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
- 2)骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。

C. 鑑別診断

汎血球減少の原因となる以下の疾患

白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症など。

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、C を除外したもの。

D. 参考となる検査所見

- 1)網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
- 2)血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
- 3)胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
- 4)PNH タイプ血球が検出される。

＜重症度分類＞ Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準

Stage1 軽症 下記以外の場合

Stage2 中等症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、

好中球:1,000/ μ l 未満

血小板:50,000/ μ l 未満

網赤血球:60,000/ μ l 未満

Stage 2-a 赤血球輸血を必要としないもの。

Stage 2-b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満のもの。

Stage3 やや重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする

好中球:1,000/ μ l 未満

血小板:50,000/ μ l 未満

網赤血球:60,000/ μ l 未満

Stage4 重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たす

好中球:500/ μ l 未満

血小板:20,000/ μ l 未満

網赤血球:40,000/ μ l 未満

Stage5 最重症 好中球の 200/ μ l 未満に加えて、下記の2項目のうち1項目以上を満たす

血小板:20,000/ μ l 未満

網赤血球:20,000/ μ l 未満

注)定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※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。

61 自己免疫性溶血性貧血

○ 概要

1. 概要

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮(溶血)し、貧血を来す病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細はいまだ不明の部分が多く、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢など様々な観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。自己抗体の赤血球結合の最適温度により温式と冷式の AIHA に分類される。

2. 原因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合っ生じる多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。その中で、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

3. 症状

(1)温式 AIHA…臨床像は多様性に富む。特に急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する。代償されて貧血が目立たないこともある。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は 32~48%。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併する場合をエヴァンス(Evans)症候群と呼ぶ。

温式 AIHA では、常用法による直接クームス試験が陰性のことがある(クームス陰性 AIHA)。この場合、試験管法クームス試験陰性であれば、ゲルカラム法クームス試験を行うと検出感度が上がる。また、患者赤血球解離液中の自己抗体を間接クームス試験で証明することもできる。患者赤血球結合 IgG の定量(フローサイトメトリー法や RIA 法)や IgA/IgM に対するクームス試験も診断に有用である。

(2)寒冷凝集素症(CAD)…臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、レイノー現象などがみられる。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍はまれである。

(3)発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)…現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。以前よく見られた梅毒性の定型例では、寒冷暴露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿を来す。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分~数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感について、悪寒と発熱をみる。

4. 治療法

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第1選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数か月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。恐らく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD 及び PCH の根本治療法はなく、保温が最も基本的である。温式・冷式共に抗体療法 (rituximab) の有用性が報告されている。

5. 予後

AIHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は6か月までに消退するが、慢性は年単位又は無期限の経過をとる。小児の急激発症例は急性が多い。温式 AIHA で基礎疾患のない特発例では治療により 1.5 年までに 40%の症例でクームス(Coombs)試験の陰性化がみられる。特発性 AIHA の生命予後は、5年で約 80%、10年で約 70%の生存率であるが、高齢者では予後不良である。感染後続発性 CAD は感染後2～3週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)
1,013 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫学的な機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(無期限の経過をとる場合あり。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
研究班作成の自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度分類において、Stage3以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 溶血性貧血(※)の診断基準を満たす。

B. 検査所見

以下の1又は2を満たす。

1. 広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性である。
2. クームス試験陰性例では、赤血球結合 IgG 高値（フローサイトメトリー(FCM)法、RIA 法にて診断）。
FCM 法： カットオフ 16 平均蛍光強度差、基準範囲:5.5-16.0
RIA 法： カットオフ 赤血球当たり 78.5 IgG 分子、基準範囲: 20-46

C. 鑑別診断

同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)及び薬剤起因性免疫性溶血性貧血

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、かつ C を除外したもの。

(※)溶血性貧血の診断基準

下記の1と2を満たし、3を除外したもの。

1. 臨床所見

貧血と黄疸を認める。

2. 検査所見 以下6項目のうち4項目以上認める。

- 1)ヘモグロビン濃度低下
- 2)網赤血球増加
- 3)血清間接ビリルビン値上昇
- 4)尿中・便中ウロビリニン体増加
- 5)血清ハプトグロビン値低下
- 6)骨髄赤芽球増加

3. 鑑別疾患

巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血 (congenital dyserythropoietic anemia)、肝胆道疾患、体質性黄疸。

D. 病型分類

上記の診断のカテゴリーによってAIHAと診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の1)と、冷式(4℃)の2)及び3)に区分する。

1)温式自己免疫性溶血性貧血(温式AIHA)

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームス試験でIgGのみ、又はIgGと補体成分が検出

されるのが原則であるが、抗補体又は広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。

2)寒冷凝集素症(CAD)

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

3)発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素(ドナート・ランドスタイナー(Donath-Landsteiner)抗体)が検出される。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

以下によって経過分類と病因分類を行うが、指定難病の対象となるのは、原則として慢性で特発性のAIHAを対象とする。

急性:推定発病又は診断から6か月までに治癒する。

慢性:推定発病又は診断から6か月以上遷延する。

特発性:基礎疾患を認めない。

続発性:先行又は随伴する基礎疾患を認める。

E. 参考所見

- 1) 診断には赤血球の形態所見(球状赤血球、赤血球凝集など)も参考になる。
- 2) 特発性温式AIHAに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)が合併することがある(エヴァンス症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
- 3) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と相関するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある(低力価寒冷凝集素症)。直接凝集試験(寒冷凝集素症スクリーニング)が陰性の場合、病的意義のない寒冷凝集素とほぼ判断できる。
- 4) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症(マイコプラズマ、ウイルス)などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがあり、その時点で指定難病の対象からは外れる。
- 5) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

stage1	軽 症	薬物療法ならびに輸血を必要としない。
stage2	中等症	薬物療法が必要で、ヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上。
stage3	やや重症	薬物療法または輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7~10 g/dL。
stage4	重 症	薬物療法および輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満。

※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。

62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は、*PIGA* を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例ではまれではあるが、PNH に特徴的な合併症である。PNH は、昭和 49(1974)年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い、研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」(班長 三輪史朗)によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 40 年にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。

診断時(初診時)年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1 歳 (range: 10~86)であった。診断時年齢分布は、20~60 歳代に多くまんべんなく発症する。欧米例ではヘモグロビン尿、血栓症といった PNH の古典的症状が前面に出やすいのに対し、アジア例ではむしろ造血不全症状が主体である。

2. 原因

PNH 赤血球では、グリコシルホスファチジルイノシトール (glycosyl phosphatidylinositol: GPI) を介して膜上に結合する数種の蛋白が欠損している。補体制御蛋白もそのような蛋白の1つであり PNH 赤血球で欠如しており、感染などにより補体が活性化されると、補体の攻撃を受けて溶血が起きる。この異常は、GPI の生合成を支配する遺伝子である *PIGA* 遺伝子などの変異の結果もたらされることが明らかにされた。すなわち、PNH は、造血幹細胞の遺伝子に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

補体介在性の血管内溶血とそれに伴うヘモグロビン尿、血栓症、骨髄不全を3大症状とし、その他にも、腹痛、嚥下障害、男性機能不全などの多彩な症状を示す。診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH タイプ血球の検出が必須である。年に1回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、治療薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性のもとに医学管理を行う必要がある。

国際分類では、GPI アンカー型タンパク質の欠損赤血球が検出されれば PNH とされるが、溶血所見が明らかでない微少 PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症(subclinical PNH: PNHsc)は、臨床的 PNH とは区別する。PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。このため、骨髄不全患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して高感度フローサイトメトリーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。

4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根本治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全及び血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブやラブリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後PNHの治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

PNHは極めて緩徐に進行し、溶血発作を反復したり、溶血が持続したりする。骨髄低形成の進行による汎血球減少と関連した出血(1/4)と感染(1/3)が主な死因となる。静脈血栓症もみられるが、欧米に比し我が国では頻度が低い(10%以下)。まれに白血病への進展も知られる(3%)。発症/診断からの長期予後は、平均生存期間が32.1年、50%生存が25年であった。PNHでは自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度は、日米比較調査によると5%であった。エクリズマブやラブリズマブの登場により、今後は予後が改善することが期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
約844人
2. 発病の機構
不明(造血幹細胞のPIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子変異が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。)
4. 長期の療養
必要(進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」
研究代表者 獨協医科大学/血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 検査所見

以下の1)かつ2)を満たす。

- 1)グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型膜蛋白の欠損血球(PNHタイプ赤血球)の検出と定量において、PNHタイプ赤血球(II型+III型)が1%以上。
- 2)血清LDH値が正常上限の1.5倍以上。

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たすもの。

D. 補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血及び白血球、血小板の減少
- 2) 溶血所見としては、血清LDH値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。
- 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
- 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
- 5) 骨髄赤芽球増加(骨髄は過形成が多いが低形成もある。)
- 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
- 7) 直接クームス試験が陰性※

※直接クームス試験は、エクリズマブまたはラブリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併したPNH患者では陽性となることがある。

E. 参考所見

1) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。

- (1)古典的PNH
- (2)骨髄不全型PNH
- (3)混合型PNH※

※混合型PNHとは、古典的PNHと骨髄不全型PNHの両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮したりする場合に便宜的に用いる。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類

軽 症 下記以外

中等症 以下のいずれかを認める

溶血

- ・中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める

重 症 以下のいずれかを認める

溶血

- ・高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作※2を繰り返す
- ・定期的な輸血を必要とする※4
- 溶血に伴う以下の臓器障害・症状
- ・血栓症またはその既往を有する(妊娠を含む※5)
- ・透析が必要な腎障害
- ・平滑筋調節障害:日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害(嚥下痛、嚥下困難)
- ・肺高血圧症※6

-
- ※1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の3～5倍程度
 - ※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。
時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。
 - ※3 高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の8～10倍程度
 - ※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。
 - ※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。
 - ※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 以上

※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。

66 IgA 腎症

○ 概要

1. 概要

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域への IgA を主体とする沈着物を認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、ベルジェ (Berger) 病などがある。慢性糸球体腎炎の一病型として確立しているが、日本においては 1970 年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では 30% 以上、小児でも 20% 以上を占めていることが明らかになった。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれ、北米においては白人には多いが、黒人ではまれであることも知られているため、何らかの人種的・遺伝的背景も想定されている。成人・小児共に男性にやや多く、発見時の年齢は成人では 20 歳代、小児では 10 歳代が多いが、患者層は全ての年齢にわたっている。

2. 原因

本症は、流血中の糖鎖修飾異常 IgA ならびにそれに関連した免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされるとする説が最も有力である。その根拠は、糸球体内に糖鎖修飾異常 IgA が沈着していることや、そこに IgG が共沈着し、C3 などの補体成分沈着も認めること、移植時に IgA 腎症が再発する場合、糸球体に短期間のうちに高率に IgA の沈着を認めること、逆に少数報告ではあるが本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内 IgA 沈着が消失することなどである。最近では、遺伝的素因粘膜免疫の異常等が本症の病態との関係で研究が進展しつつある。しかし、免疫複合体を形成している抗原の同定は未だ十分には成功していないが、糖鎖異常 IgA 自体が免疫複合体形成の原因となっている可能性がある。その他、糸球体硬化に至る本症の進展については本症以外の多くの糸球体疾患と共通した機序が存在することが明らかになりつつある。

3. 症状

本症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるものが大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は、日本では検尿が発達していることや、腎生検施行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられており、ヨーロッパ諸国の中でも腎生検を比較的活発に行っている地域では本症の発現頻度が高いこととともに、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。

4. 治療法

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、対症療法が行われている。レニンアンギオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬 (パルス療法を含む。)、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術 (＋ステロイドパルス併用療法) などで行う。進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症の治療の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織像も含めて総合的に判断される。また、症例に即して血圧管理、

減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

5. 予後

診断時の腎機能や症状により予後が異なる。成人発症の IgA 腎症では 10 年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は 15～20%、20 年間で約 40%弱である。降圧薬(特にレニンアンギオテンシン系阻害薬)や副腎皮質ステロイド薬の積極的な使用により、1996 年以降、予後が改善しているとの報告もある。また、小児では、成人よりも腎予後は良好である。予後判定については、腎生検光顕標本における組織障害度が重要であるということは異論がなく、その他の臨床指標の中で腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも共通した認識である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

10,074 人

2. 発病の機構

不明(糖鎖異常 IgA 免疫複合体の関与が指摘されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心)

4. 長期の療養

必要(腎生検後 10 年で 15～20%、20 年間で 38%前後が末期腎不全に陥る。)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会承認の診断基準等)

6. 重症度分類

研究班による重症度基準に基づき、A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合、B. 蛋白尿 0.5g /gCr 以上の場合、C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III 若しくは IV の場合のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「進行性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学 教授 成田一衛

<診断基準>

IgA 腎症の診断基準

1. 臨床症状

大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状(肉眼的血尿など)を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的まれである。

一般に経過は緩慢であるが、10年で15~20%、20年の経過で約40%の患者が末期腎不全に移行する。腎機能が低下した例では、腎不全の合併症(高血圧、電解質異常、骨ミネラル異常、貧血など)が見られる。

2. 尿検査成績

尿異常の診断には3回以上の検尿を必要とし、そのうち2回以上は一般の尿定性試験に加えて尿沈渣の分析も行う。

- A. 必発所見: 持続的顕微鏡的血尿 注1)
- B. 頻発所見: 間欠的又は持続的蛋白尿
- C. 偶発所見: 肉眼的血尿 注2)

3. 血液検査成績

- A. 必発所見: なし
- B. 頻発所見: 成人の場合、血清 IgA 値 315mg/dL 以上 注3)

4. 確定診断

腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。

- A. 光顕所見: 巣状分節性からびまん性全節性(球状)までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変が見られる。
- B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見: びまん性にメサンギウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着 注4)
- C. 電顕所見: メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

[付記事項]

1. 上記の2-A、2-B、および3-Bの3つの所見が認められれば、本症の可能性が高く、確定診断に向けた検討を行う。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。
2. 本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。
3. 本症の腎生検病理組織所見において必須の所見は、B. 蛍光抗体または酵素抗体法所見であり、A. 光顕所見、C. 電顕所見は必須ではないが正確な診断に寄与する(例えばBの検体試料が不十分で評価できないなどの場合にメサンギウム領域の免疫沈着物を観察するなど)。3項目すべて揃う必要はない。

注1) 尿沈渣で、赤血球5~6/HPF 以上

注2) 急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。

注3)全症例の半数以上に認められる。(標準血清を用いた多施設共同研究による。)

注4)他の免疫グロブリンと比較して、IgA が優位である。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- B. 蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合
- C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III 又は IV の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※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。

71 特発性大腿骨頭壊死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、脱臼や骨折などの阻血原因が明らかである場合以外が特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから、労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者の QOL に大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。これらのなかで、最新の研究成果として血管内皮細胞の機能障害が注目されている。しかし、本疾患発生に至る一義的原因としての十分な科学的根拠までは得られていないのが現状であり、動物モデルを用いた基礎的研究や臓器移植症例を対象とした臨床的病態解析が続けられている。

3. 症状

骨壊死が発生しただけの時点では自覚症状はない。自覚症状は大腿骨頭に圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壊死症の発症である。大腿骨頭壊死症の発生と発症の間には数か月から数年の間差があることを十分に認識すべきである。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2～3週で消退することが多いことや、再び増強したときには既に大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いて、X線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4. 治療法

治療法の選択には、患者背景(年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か)、病型分類や病期分類を考慮する。

(1) 保存療法

病型分類で予後が良いと判断できる症例や症状が発症していない症例は保存療法の適応である。杖などによる免荷が基本となり、生活指導を行う。疼痛に対しては鎮痛消炎剤の投与で対処する。しかし、これらの方法では進行防止は大きく期待できないため、圧潰進行が危惧される病型では骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

(2)手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは、速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では、人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する場合があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は、無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～20 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

17,619 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(徐々に大腿骨の圧壊が進行する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類を用いて、Type B、Type C又は病期分類 Stage 2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70 点以上 80 点未満:可」、

「70 点未満:不可」を対象とする。

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班(特発性大腿骨頭壊死症)

「特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究」

研究代表者 大阪大学医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座 教授 菅野伸彦

<診断基準>

Definite されたものを対象とする。

X線所見(股関節単純X線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する。)

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭の cold in hot 像
4. MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像:(連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

診断のカテゴリー:

上記項目のうち、2つ以上を満たせばDefiniteとする。

除外診断:

腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷(大腿骨頭部骨折、外傷性股関節脱臼)、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

<重症度分類>

Type B、Type C又は Stage 2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの又は壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

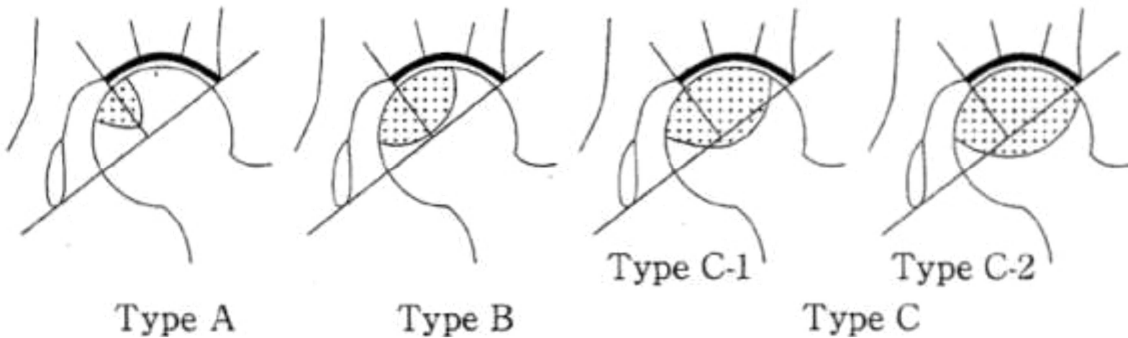
注1) X線/MRIの両方又はいずれかで判定する。

注2) X線は股関節正画像で判定する。

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する。

注4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム又は病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭及び臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい。)

Stage 3A: 圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注:1 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)。

2 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「可」、「不可」を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

疼痛(40 点満点)

評価	右	左
股関節に関する愁訴が全く無い。	40	40
不定愁訴(違和感、疲労感)があるが痛みが無い。	35	35
歩行時痛みがない。ただし、歩行開始時、長距離歩行後、疼痛を伴うことがある。	30	30
自発痛は無い。歩行時疼痛はあるが、短時間の休息で消退する。	20	20
自発痛が時々ある。歩行時疼痛はあるが、休息により軽快する。	10	10
持続する自発痛又は夜間痛がある。	0	0

可動域(20 点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を 10 度刻みとし、10 度毎に1点。ただし 120 度以上は全て 12 点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)。	()度 ()点	()度 ()点
外転 ・関節角度を 10 度刻みとし、0度以下を0点、1度以上 10 度未満を2点、10 度以上 20 度未満を4点、20 度以上 30 度未満を6点、30 度以上は8点とする。	()度 ()点	()度 ()点

歩行能力(20 点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常。	20	20
長距離歩行、速足が可能だが、軽度の跛行を伴うことがある。	18	18
杖なしで 30 分又は2km の歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障が無い。	15	15
杖なしで 10~15 分又は 500m の歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合1本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2本杖を必要とする。	5	5
ほとんど歩行不能。	0	0

日常生活動作(20 点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事(家事を含む。) (持続時間約 30 分。休憩を要する場合は困難とする。5分くらいしかできない場合は不可とする。)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり(支持が必要な場合は困難とする。)	4	2	0

階段の昇り降り(手すりを要する場合は困難とする。)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各 100 点満点

90 点以上:優

80 点以上 90 点未満:良

70 点以上 80 点未満:可

70 点未満:不可

※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。

- 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複合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、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梗塞(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。さらに抗 PIT-1 下垂体炎(抗 PIT-1 抗体症候群)など自己免疫で複合型の下垂体機能低下症をきたすこともある。まれに遺伝子異常に起因する例があり、*POU1F1*(*PIT1*; TSH、GH、PRL 複合欠損)、*PRO1*(TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損)、*TPIT*(ACTH)、*GH1*、*GHRHR*(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 *ANOS1*(*KAL1*)などの異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。近年、頭部外傷、くも膜下出血後、小児がん経験者においても下垂体機能低下症を認めることが報告されている。

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、

手術や薬物療法、放射線療法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 や FSH のように、遺伝子組み換えホルモン等を注射で投与する場合もある。

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後に甲状腺ホルモン製剤の投与を開始する。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 分泌不全症であることを GHRP2 試験やインスリン低血糖試験などの機能試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、症状と血中 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並行して、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。薬物療法が不十分な場合には定位放射線療法が必要なことがある。

- ADH 分泌亢進症(SIADH): 水制限。ADH-V2 受容体拮抗薬(トルバプタン)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤(ランレオチド)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(メチラポン、オシドロスタット、トリロスタン)、ミトタン、パシレオチド、カベルゴリン(保険適用外)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、パシレオチド)、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(保険適用外)]を使用する。

5. 予後

GH 以外のホルモン補充療法(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ても、生命予後が悪化することが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生命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が、QOL 及び合併症の改善効果は明らかであり、現時点では、患者の QOL 及び合併症の改善効果を期待して一部の患者に行われている。

分泌亢進症について、GH 分泌亢進症では GH、IGF-I 高値の持続が生命予後悪化と関連する。また、ACTH 分泌亢進症では、コルチゾール過剰により感染症や心血管合併症を含めた合併症の増加により生命予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
28,100 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
研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 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 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 有馬 寛

<診断基準>

72 下垂体性ADH分泌異常症

A. バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

Definite 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 尿量は成人においては 1 日 3,000 ml 以上又は 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(注 1)。
- ④ 水制限試験(飲水制限後、3%の体重減少又は 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 2)。

(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 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 受容体遺伝子変異又はアクアポリン 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。

2. 参考事項

- (1) 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。
- (2) 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 3)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①から③の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したものの。

Definite 2: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①, ②, ④, ⑤の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したものの。

[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顕性遺伝(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)血清ナトリウム濃度と血漿バソプレシン濃度の回帰直線において傾きが0.1未満または血清ナトリウム濃度が149 mEq/Lの時の推定血漿バソプレシン濃度が1.0 pg/ml未満

(<https://kannoukasuitai.jp/academic/cdi/index.html>)

(注2)本試験は水制限試験後に行う。

(注3)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。

B. バソ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(口腔粘膜の乾燥や皮膚ツルゴールの低下など)を認めない。

(2) 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。

2. 参考事項

- (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) 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。

3. 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)
- (4) 異所性バソプレシン産生腫瘍

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

軽症: 中等症、重症以外

中等症: 成人においては1日3,000 ml以上又は40 ml/kg以上、小児においては2,000 ml/m²以上の尿量を認めるもの

重症: 渇感障害を伴うもの

※血清ナトリウム濃度が施設基準値上限を超えても渇感の訴えがない場合に渇感障害ありと判断する。

バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

軽症: 血清ナトリウム濃度 130 mEq/l以上 135 mEq/l未満

中等症: 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l以上 130 mEq/l未満

重症: 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l未満

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(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。

(2) 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者の年齢・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。

2. 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。

3. 鑑別診断

甲状腺ホルモン不応症(甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つ。)

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)のうち1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

Probable: 1の(1)のうち1項目以上を満たし、1の(2)の①及び②を満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

(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。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中 FT3 又は FT4 が上昇し、かつ甲状腺中毒症状を認める。

※施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※甲状腺中毒症状：

動悸、頻脈、発汗増加、体重減少

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、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- ②男性: 性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- 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) のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

血中 PRL の上昇 (注1)

2. 鑑別診断

薬剤服用による PRL 分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、視床下部・下垂体茎病変、先端巨大症 (PRL 同時産生)、マクローラクチン血症、慢性腎不全、胸壁疾患、異所性 PRL 産生腫瘍

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の①から③のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの

(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。マクロー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。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中 PRL 上昇かつ主症候あり

※血中PRL値は複数回測定し、施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※主症候は①から③のうちいずれかを満たす場合。

①女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち1項目以上

②男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち1項目以上

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）のうち1項目以上

75 クッシング病

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候(注 1)

- (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(幅 1cm 以上)
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (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成長遅延

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) 精神障害

(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、(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 µg/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。

(4) 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選択的下錐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)。

2. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、③の全てを満たすもの。

Definite 2: (1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、④の全てを満たすもの。

Possible: (1)の①、②の中から 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たすもの。

(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 値による補正値を参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)のいずれかが高値で、かつ主症候の①、②の中から 1 項目以上を満たすもの

※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(幅 1cm 以上)
- (エ)皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (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成長遅延

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)精神障害

※※施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

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

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 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、又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。

(2) 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。又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。
又は暦年齢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。

(3) 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)。

2. 鑑別診断(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。

3. 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。

4. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①又は②のうち2項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2: (1)の①又は②のうち1項目以上を満たし、(2)の1項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)において年齢基準を1歳高くした条件で、Definiteの基準に該当するもの。

[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きた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

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、思春期早発症のうち 1 項目以上
- ②成人男性: 女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常のうち 1 項目以上
- ③閉経期前の成人女性: 月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巢過剰刺激症候群(閉経後には症状は顕性化しない)のうち 1 項目以上

(2) 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 又は FSH)分泌過剰を認める(注1)。

(3) 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2)。

(4) 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。

(5) 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
- 多嚢胞性卵巢症候群
- 薬剤による卵巢刺激症候群

2. 診断のカテゴリー

Definite: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(3)を満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

(注1)施設基準値の基準範囲を上回る場合を分泌過剰とする。

(注2)転写因子 SF-1、FSH もしくは LH の β -サブユニット、又は α -サブユニット陽性所見も参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

視床下部腫瘍(胚細胞腫や奇形腫又は過誤腫)による GnRH 産生
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)。
- ③MRI 又は CT 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)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常(注5)

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たすもの

(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、ブロモクリプテ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・性別基準値を参照し+2.0 SD 以上を高値とする(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ときや、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及び破壊、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(22mm 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。

(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

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：以下のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候あるいは合併症を2項目以上認める

※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (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)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

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 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、又は稀発月経)
- 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

(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 (LHRH、クロミフェン、又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 1)。
- ③ 血中、尿中性ステロイドホルモン (エストロゲン又はテストステロン) の低値。

2. 参考所見

小陰萎、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 にて嗅球無形成又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。

3. 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。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

1. 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの (注 2)。

(注 1) 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。

(注 2) Kallmann 症候群ではゴナドトロピン分泌低下症に加えて、2. 参考所見の身体所見、及び原因遺伝子の変異を認めることがある。

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 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

(2) 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 及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。ただし、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。

2. 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。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①から④の全てを満たし、2の除外規定を満たすもの(注 6)。

(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、インスリン投与量の場合によっては、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。

(注 6)1の(2)の⑤を満たす場合はより確実である。

(附)ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体及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。

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(注 1)

- 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、又は周産期異常の既往歴を有する。
- ④TRH 試験(200～500 µg)に対する血中 TSH(注 4)
 - 1) 低反応又は無反応
 - 2) 遷延又は遅延反応を示す(注 5)。

2. 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)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①、②、③を満たし、2の除外規定を満たすもの。

Definite 2: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①、②を満たし、1の(2)の④の1)、2)のいずれかを満たし、2の除外規定を満たすもの。

Probable: 1の(2)の①及び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 回又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。

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)

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(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。

(2)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、グルカゴン負荷又は 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、又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 16 ng/ml 以下であること。

2. 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。

3. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

1. 1の(1)の①を満たし、1の(2)の 2 種類以上の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の②を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。

Possible:

1. 1の(1)の①又は②を満たし、2の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の①を満たし、(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、2の参考所見のうち 2 項目を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、2の参考所見のうち 2 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。

[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: 主症候が(1)の①を満たし、かつ(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 10 ng/ml 以下)のもの。
又は、主症候が(1)の②又は、(1)の①と③を満たし、かつ(2)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: 「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(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、

細かい見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部一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原法又は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、下垂体性低身長又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(1)主症候が③を満たす重症例を中心に、その後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。

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

II. 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、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷を行い(注3)、下記の値が得られること(注4、注5):
 - 1) インスリン負荷、アルギニン負荷又はグルカゴン負荷において、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 GH の頂値が 3 ng/ml 以下である(注4、注5)。
 - 2) GHRP-2 負荷において、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 9 ng/ml 以下である(注4、注5、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(注7)。

III. 参考所見

1. 血清(血漿)IGF-1 値が年齢及び性を考慮した基準値に比べ低値である(注8)。

2. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

成人成長ホルモン分泌不全症(「Definite」)

1. 1のIのいずれかを満たし、IIの1の2種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。
2. 1のIの2を満たし、1のIIの2を満たし、IIの1の1種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症:

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又は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 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。
2. Iの2及び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 負荷試験では 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:

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

(附1) 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及び生活の

質(QOL)の低下をきたし、皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加を認めることが多い。

(附2)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9)を認める。

(附3)本診断基準は原則として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、適切な時期に評価を検討する。

(附4)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。

(注1)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2)頭蓋内の器質性疾患、頭部の外傷歴、手術及び放射線治療歴、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。

(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4)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ごとの補正式で補正したGH値で判定する。

(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。

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6)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7)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8)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9)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。

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(注 1)

② TRH 負荷試験

TRH 負荷(200～500 μ g 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下又は欠如を認める(注 2)。

2. 除外規定

PRL 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の(1)を満たし、1 の(2)の全てを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

(注 1) 複数回測定し、いずれも施設基準値を下回る場合に低値とする。

(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。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

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。

80 甲状腺ホルモン不応症

○ 概要

1. 概要

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone:RTH)は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している家族性症候群として1967年、Refetoffらによって初めて報告され、レフェトフ症候群とも言われる疾患である。RTHは、甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモン受容体(TR)を介した作用の低下によるものとされている。TRをコードする遺伝子には α 型TR(TR α)とTR β の2つがあるが、RTH家系の約85%にTR β 遺伝子変異が認めることから、RTHはTR β の異常症と同義と考えられるようになってきている。残りの約15%の家系における原因遺伝子は明らかでないが、TR β 遺伝子変異を伴う家系と変異が認められない家系との臨床症状は全く区別がつかないことから、何らかの原因でTR β の機能が障害され発症するものと考えられている。なお、2012年TR α 変異を伴う症例が相次いで報告されたが、その臨床症状はTR β の機能異常症であるRTHとは大きく異なるものであった。

2. 原因

本症の病因の解明に近づいたのは、1988年、Sakuraiらにより、RTH患者において β 型甲状腺ホルモン受容体(TR β)遺伝子に変異が同定されたことによる。その後、他のRTH症例においてもTR β 遺伝子変異が次々と同定され、さらに、TR β 遺伝子改変マウス(ノックインマウス)においても本症の主な特徴であるTSHの抑制を伴わない血中T₄、T₃の高値(SITSH)が再現された。これらの知見により、RTHがTR β の機能異常症であるという概念が確立した。また、変異TR β は正常TR β のみならず、正常TR α の機能も阻害するドミナントネガティブ作用を有する。このため、本症は例外的な1家系(TR β 遺伝子の大部分を含む領域が欠失している家系)を除いて全て常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとる。

3. 症状

甲状腺腫と軽度の頻脈以外の症状を示さない症例が多いが、甲状腺中毒症症状が強く注意欠陥多動障害や著しい頻脈を示す患者も多い。逆に受容体異常の程度が強いと、TR α とTR β 双方の働きを抑えてしまうため、先天性甲状腺機能低下症の症状である知能発達遅延や低身長、難聴といった障害を伴う。

4. 治療法

RTHの多くの症例では、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性の低下は甲状腺ホルモンが高値になり代償されており、治療を必要としない。しかし、一部の患者は血中甲状腺ホルモン濃度上昇による、頻脈や落ち着きのなさなど甲状腺中毒症の症状を呈する。これらの症状に対し、 β 遮断薬による対症療法が有効であることが多いが、この効果が充分でない場合は治療に難渋する。これまで、ドーパミン受容体作用薬の投与が試みられてきたが、副作用や効果の持続性などの問題があり、一般的治療法としては確立されていない。また、T₃誘導体であり、血中半減期が非常に短いTriacがTSH分泌抑制のため使用されたが、その効果は限定的であり、しかも日本や米国では入手困難である。また、TSH受容体拮抗薬によるTSH作用の抑制が可能になれば、下垂体型不応症に有効である可能性が高く、その開発が望まれる。

5. 予後

頻脈のある患者は注意が必要で、心房細動のため若年で脳梗塞を起こした病歴のある症例もある。また、ごく少数ではあるが、 β 型甲状腺ホルモン受容体異常の程度が強く、生後まもなく重い甲状腺機能低下症の症状を示す症例もある。このような症例では、通常の甲状腺機能低下症の患者と違い血液中の甲状腺ホルモン濃度は上昇しているが、甲状腺ホルモン剤の投与により甲状腺機能低下による症状が緩和されるため、速やかに遺伝子診断により診断を確定する必要がある。また、患者が妊娠した場合で児が変異を持たない場合、甲状腺中毒症により低出生体重児となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明($TR\beta$ 遺伝子の変異などが示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(長期に頻脈や注意欠陥多動障害を示す症例、甲状腺機能低下症の症状を示す症例がある。)

5. 診断基準

あり(研究班作成診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類用いて、中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藪 恵一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

I. 主要症候

- (1)明らかな臨床症状はないことが多い。
しかし、甲状腺機能亢進症あるいは低下症の症状のいずれもとり得る。
さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。*1
- (2)軽度のびまん性甲状腺腫大や頻脈を認めることが多い。
- (3)血中の甲状腺ホルモン濃度と全身の代謝状態が合致しない。*2

II. 検査所見

- (1) 血中遊離サイロキシン(T4)値が高値にもかかわらず血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)は基準値内～高値を示す不適切 TSH 分泌症候群(SITSH)が持続する。*3*4*5
- (2) 甲状腺ホルモン受容体 β (TR β)遺伝子(*THRB*)に変異を認める。

III. 参考事項

- (1)TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。
トリヨードサイロニン(T3)を投与した際の TSH の抑制が不十分。
- (2)血中 α サブユニットあるいは α サブユニット/ TSH モル比の上昇を認めない。
- (3)血縁者に発生する。

IV. 除外項目

診断のアルゴリズムに従い、TSH 産生下垂体腺腫(TSHoma)やアルブミン遺伝子異常による家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症(FDH)との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

Definite :I と II の(1),(2)を満たす症例(RTH β)。

Probable :I の一部と II の(1)を満たす症例(RTH β または nonTR-RTH *6)。

遺伝子診断について:

遺伝子診断は、文書による説明・同意に基づいて行う。また、関連学会からのガイドラインを遵守する。

TR β 遺伝子解析の結果、変異があり以下の1-3のいずれかの条件を満たせば RTH の診断は確定する。

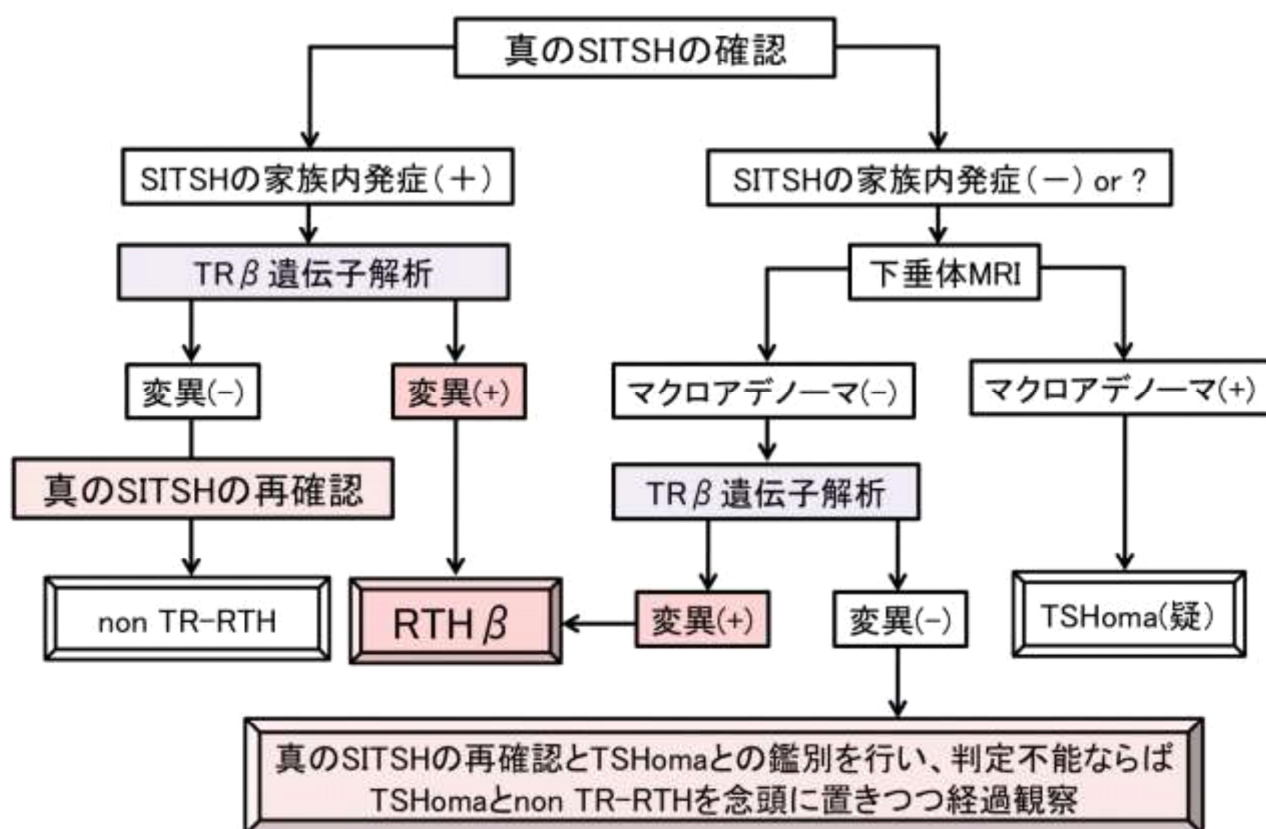
1. 第1度近親者に SITSH 症例が存在する。
2. TR β 遺伝子変異が RTH 症例において既報の変異である。
3. これまでに報告のない新規変異であるが、その変異が RTH において変異が収束する3つのクラスター上に位置する。
4. (参考)以上のいずれにも該当しないが、*in vitro* で TR β の機能異常が確認された変異である。

脚注

- *1 かつては甲状腺機能亢進症状が強い症例を下垂体型、その他の症例を全身型と定義していた。同じ TR β 遺伝子変異でも両方の型を取りうる。
- *2 甲状腺ホルモン値上昇による全身の代謝亢進を示す参考所見として、コレステロールやクレアチンキナーゼ (CK) の低下、フェリチンや性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の上昇などがある。
- *3 測定系 (1 ステップアッセイ法と 2 ステップアッセイ法) や測定時期 (1 か月後とさらにそれから 3 か月後) を変更し、真の SITSH であるかを確認する。
- *4 T3 はほとんどの場合高値である。
- *5 SITSH ではないが甲状腺ホルモンに対する感受性が低下する遺伝子異常症がある。
 - 甲状腺ホルモントランスポーターである monocarboxylate transporter 8 (MCT8) の異常症では、T3 高値、T4 低値、TSH 正常～軽度高値を示す。
 - 脱ヨウ素酵素などの合成に関わる selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) の異常症では、T3 低値、T4 高値、TSH 正常～軽度高値を示す。
 - TR α 異常症では、T3 および TSH 正常または軽度高値、T4 正常または軽度低値を示す。
- *6 疑診例には SITSH を呈するが TR β 遺伝子変異を認めない症例 (nonTR-RTH) を含む。

診断アルゴリズム

図1 RTH診断のためのアルゴリズム(日本甲状腺学会ホームページより引用)



<重症度基準>

診断基準の主要症候によって重症度を分類し、中等度以上を対象とする。

軽症: SITSH・甲状腺の軽度肥大以外の症状を示さず、日常生活に支障がない。

中等度: 頻脈による動悸や易被刺激性などを示し、日常生活に支障がある。

重症: 著しい頻脈や心房細動、注意欠陥多動障害、精神発達遅滞・成長障害など日常生活に著しい支障がある。

重症度に関わらず、患者が出産した場合、児に遺伝する可能性が50%であること、また、児が変異TRβ遺伝子をもたない場合、流産や低出生体重となる可能性があるなど支障があることに臨床上留意する。

※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。

81 先天性副腎皮質酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質では、ミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎性アンドロゲンが産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天性に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素(P450)と3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって、副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体からACTH(副腎皮質刺激ホルモン)が過剰に分泌される結果副腎が過形成を来すものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これには、リポイド過形成症、21水酸化酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症、17 α -水酸化酵素欠損症、3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3 β -HSD)欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰なACTH分泌過剰を来さないものとして18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは21水酸化酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症でみられている。更に最近では、21水酸化酵素、17 α 水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告された(P450オキシドレダクターゼ欠損症)。

2. 原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の異常によるとされている。ただし、リポイド副腎過形成は、ミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白のStARの異常又はステロイド合成酵素のコレステロール側鎖切断酵素の異常によって起こる。

3. 症状

先天性副腎過形成症では、病型を問わずコルチゾールの低下を来すことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では、塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。またACTH過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。また、リポイド副腎過形成、17 α -水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21-水酸化酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症、3 β HSD欠損症の女兒では、アンドロゲン過剰のために男性化徴候を認める。その他、11 β -水酸化酵素欠損症、17 α -水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450オキシドレダクターゼ欠損症では女兒では出生時、外性器の異常が認められる。またこの病気では、頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4. 治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化を図る。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。

しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

804 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる。)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、又は「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 非典型的な外性器(注1)

46, XY 症例で男性外性器形成障害(大部分で女性型外性器、少数で性別不定性器や尿道下裂)。

4. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

思春期発来及び進行不全、早発卵巣不全

II. 検査所見 1から6のうち3つ以上を満たす。

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下

(1) 血中コルチゾール低値

(2) 血中アルドステロン低値

(3) 血中副腎アンドロゲン低値

(4) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド代謝物低値(注2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. 血漿レニン高値

4. 低 Na 血症、高 K 血症、低血糖症

5. 血中 LH、FSH 高値

6. 染色体検査の実施

III. 画像検査(腹部 CT)

Fat density を伴う副腎皮質の腫大(注3)

IV. 遺伝子診断

STAR 遺伝子又は、*CYP11A1* 遺伝子の異常(注4)

V. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1) 性染色体の構成にかかわらず、大部分で外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(STAR 異常、CYP11A1 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(STAR 異常症)が存在する。

(注2)国内ではガスクロマトグラフ質量分ー選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし、本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(注3)先天性リポイド過形成症(とくに CYP11A1 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。

(注4) 1歳以降に副腎不全症状や皮膚色素沈着が顕性化する非古典型の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能は保持される。このため、ACTH 不応症との鑑別には遺伝子解析が必須である。

<診断のカテゴリー>

Definite1 :I+II+III+V を満たすもの

Definite2 :I+II+IV+V を満たすもの

Probable :I+II+V を満たすもの

Possible :I+V、又は II+V を満たすもの

2. 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素(3β -HSD)欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から3のうち全てを満たす。

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)。

II. 検査所見 1から5の3つ以上を満たす。

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. プレグネロン(Pregnenolone)／プロゲステロン(Progesterone)、17-OH プレグネロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/ Δ 4-アンドロステンジオン(androstenedione)比の上昇 (注1)

4. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

5. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子(*HSD3B2*)の異常

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・ 11β -水酸化酵素欠損症

・ 17α -水酸化酵素欠損症

・POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、 Δ 4-アンドロステンジオンの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

(注2) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリ>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

3. 21-水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。(注1)

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II. 検査所見

1. 血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注2)

2. 尿中プレグナトリオロン(Pregnanetriolone:Ptl) 高値。

尿中 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrosterone:11-OHAn)ノプレグナンジオール(Pregnanediol:PD)高値(注3)。

3. 血漿 ACTH 高値

4. PRA 高値

5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

遺伝子診断によりP450c21 遺伝子(*CYP21A2*)の異常を認める。(注4)

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシレダクターゼ(POR)欠損症

・ 11β -水酸化酵素欠損症

(注1) 1-4 のすべての症状を呈するとは限らない。

(注2) 新生児期においては特異性が低い。

(注3) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィールで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断を確実にできる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+ II(II-1 を認めればよい)+IV を満たすもの

4. 11 β -水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧(注1)

2. 男性化(46, XX 女性)

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟(46, XY 男性)

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

4. 低身長(男女とも)。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II. 検査所見 1から6の5つ以上を満たす。

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-デオキシコルチゾール(deoxycortisol)の基礎値、ACTH 負荷後の高値(注2)。

4. 血清テストステロン高値、DHES(DHEA-S)高値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける DOC・11-デオキシコルチゾール代謝物高値(注3)。

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

P45011 β 遺伝子(*CYP11B1*)の異常(注4)

IV. 除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

(注1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注2) 生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 主症状のなかの1つ以上を満たす。

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロン(corticosterone)の過剰産生による若年性高血圧(注1)

2. 性腺機能低下症(注2)

外陰部は女性型。原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛(腋毛、恥毛)の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低K血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

II. 検査所見 1から6の5つ以上を満たす。

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロフィールにおけるprogesterone、DOC、コルチコステロン代謝物の高値(注3)

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

P450c17 遺伝子(*CYP17*)の異常(注4)

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・11 β -水酸化酵素欠損症

・POR 欠損症

(注1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィールが可能であり、診断に有用である。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリ>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I.臨床症状 主症状の1から2、又は副症状の1から3のうち3つ以上を満たす。

主症状

1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状(注1)

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

II. 検査所見 1から5の3つ以上を満たす。

1. 血清 17-OHP の高値(注2)

2. ACTH 負荷試験:CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注3)

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH プレグネノロン、17-OH プロゲステロン、デオキシコルチコステロン(deoxycorticosterone)、コルチコステロンの上昇。

デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone: DHEA)、アンドロステンジオン(androstenedione: Δ 4A) の上昇は認めない。

3. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注4)。新生児期～乳児期早期:尿中プレグナントリオロン(Pregnanetriolone: Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrostosterone: 11-OHAn)/プレグナンジオール(PD)低値。乳児期後期以降:プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール(pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol)代謝物高値。

4. 特徴的骨レントゲン所見(橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

5. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・アロマトーゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定—直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注5) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリ>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

<重症度分類>

以下の4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。
重症を対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応 15 μ g/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すいずれかの副腎不全症状がある。

- ・特徴的な色素沈着
- ・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」

※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。

82 先天性副腎低形成症

○ 概要

1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子(NR0B1 あるいは NR5A1)の異常により副腎欠損を呈するものや、NR0B1 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼ遺伝子の欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他、IMAGe 症候群(子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成)がある。

3. 症状

- ・X連鎖性(NR0B1 異常症):嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する)。また、精巣での精子形成は障害される。
- ・常染色体性(NR5A1 異常症)副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、46,XY 性分化疾患と二次性徴発達不全を呈する。
- ・IMAGe 症候群:子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常(小陰茎、停留精巣)と副腎低形成を合併する。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常などが示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる。)
5. 診断基準
あり(研究班による)
6. 重症度分類
研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

<診断基準>

いずれも Definite、Probable を対象とする。

NR0B1(DAX-1)異常症(X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期まで様々である。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、マイクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注2)
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

NR0B1 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR5A1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

デュシェンヌ(Duchene)型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。精神発達遅滞、成長障害、グリセロールキナーゼ(glycerol kinase)欠損症を伴う *NR0B1* 遺伝子欠失による。

(注1)例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2)国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)。

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite:I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable:I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

NR5A1(SF-1/Ad4BP)異常症(常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:伴わない場合がある。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 46,XY 性分化疾患
様々な程度の性分化疾患を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合:全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4)ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5)尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注1)
2. 副腎不全症状を有する場合:血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

NR5A1 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR0B1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

(注1)国内ではガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可。)

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite:I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable:I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

IMAGe 症候群

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常 (genital anomalies)
マイクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下: 軽症例の報告がある。
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X 線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある。
6. 骨年齢の遅延

III. 遺伝子診断

CDKN1C 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR0B1 異常症
- ・NR5A1 異常症
- ・ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし I 及び II の一部を満たすもの

<重症度分類>

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応 15 μ 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。

- ・特徴的な色素沈着
- ・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」

※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。