

## (13) 内分泌分野

### 下垂体性 ADH 分泌異常症

#### 1. 概要

ADH は抗利尿ホルモンで、水分が体から必要以上に漏れ出さないように調節するホルモンで、脳の中の視床下部という場所で作られ、その下にある下垂体の中で後方に位置する後葉と呼ばれる場所に貯蔵されます。このホルモンの名前は現在国際的にはバゾプレシンと呼ばれています。ADH 分泌異常症には下垂体後葉からバゾプレシンの分泌が低下し、尿量増加(多尿)・口渇(のどの渇き)・多飲(水分のがぶ飲み)が起こる中枢性尿崩症と、バゾプレシンが必要以上に出過ぎて(過剰分泌)、体の中の水分が過剰となり、血液の希釈(薄められる)が発生する SIADH (バゾプレシン分泌過剰症)の二つの病態が含まれます。

#### 2. 疫学

1999 年の厚生労働省の全国調査では、予測される患者数の目安は約 6,400 人(うち中枢性尿崩症が 4,700 人、SIADH が 1,700 人)でしたが、診断法の発達などにより、実際の患者数はこれよりかなり増加しているものと考えられます。

#### 3. 原因

中枢性尿崩症では脳腫瘍、外傷、脳血管障害などともとなる病気(基礎疾患)に基づくものが過半数を占めますが、その他に遺伝性に発生するもの、あるいは原因が不明な特発性の病態もあります。

SIADH では、中枢神経系疾患、肺疾患などに随伴し発生することが多く、バゾプレシン分泌調節の異常、腫瘍からの異所性バゾプレシン産生(本来バゾプレシンは下垂体からしか出てきませんが、一部の肺癌などでは腫瘍からバゾプレシンを分泌することがある)の場合があります。

#### 4. 症状

中枢性尿崩症では多尿(3L 以上/日)、口渇、多飲(冷水を好む)が主症状となり多尿のため、夜間に何度も排尿することが多くなります。夏季には脱水傾向となりやすく、発汗の減少、皮膚・粘膜の乾燥、微熱などを発生することもあります。SIADH では軽症では症状はこの病気に特異的なものではなく、いろいろな病気でも見られる倦怠感(疲れやすさ)、食欲低下などしか起こらないことが多いのですが、急性に起こったものや重症なものでは中枢神経の症状(痙攣、意識の低下)などが起こることがあり生命が危険になることもあります。

#### 5. 合併症

中枢性尿崩症では腎臓から多量の水分が排泄されるため、水腎症や巨大膀胱などの二次的変化を引き起こすことがあります。SIADH では脳浮腫の発生とそれによる脳ヘルニアなどの危険性があります。

#### 6. 治療法

中枢性尿崩症では不足しているバゾプレシンを補うことが原則です。バゾプレシンそのもので治療すると血圧の上昇、胃腸の不調などの副作用をおこすことがあるため、現在は副作用をほとんどおこさないデスマプレシン製剤を点鼻(鼻にスプレーする)または口腔内崩壊錠で投与します。投与初期には過剰な飲水による水中毒を回避するよう指導が必要となります。

SIADH では過剰な水分がたまるのを防止する目的で飲水量の制限を行います。また、バゾプレシン異所性産生腫瘍による SIADH ではバゾプレシンの受容体拮抗剤であるモザバプタンが特異的治療法となり使用できます。痙攣等の中枢神経症状がある場合には、高張食塩水により血清ナトリウムを

補正する必要がありますが、急速に、あるいは過剰に補正を行うと橋中心髄鞘崩壊に代表される重篤な中枢神経の脱髄性病変を発生することがあり、補正速度など成書等を参照し慎重に行うことが重要です。

#### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

### 下垂体性 TSH 分泌亢進症

#### 1. 概要

甲状腺の機能は、主に視床下部—下垂体—甲状腺系によって一定に保たれています。視床下部より分泌された甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（Thyrotropin-releasing hormone, TRH）が下垂体に到達し、下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン（Thyrotropin, TSH）を分泌させ、そして、TSHは甲状腺を刺激し甲状腺ホルモンが分泌されています。下垂体からの TSH の分泌が多くなりすぎると、甲状腺からの甲状腺ホルモンの分泌が増え「TSH 分泌亢進症」となります。TSH 分泌亢進症は、多くの場合下垂体に腫瘍があり TSH が過剰に分泌される TSH 産生腫瘍を原因としています。

#### 2. 疫学

下垂体性 TSH 分泌亢進症のうち TSH 産生腫瘍は、すべての下垂体腫瘍の 1～2%と比較的稀な疾患です。

#### 3. 原因

下垂体性 TSH 分泌亢進症を示す TSH 産生腫瘍の原因は不明ですが、一部は多発性内分泌腫瘍症 1 型という内分泌腺に腫瘍ができやすい体質の一つの症状として認められることがあります。

#### 4. 症状

TSH 分泌亢進症のうち TSH 産生腫瘍では、ほとんど症状のないものから甲状腺ホルモンが増えてバセドウ病のように動悸や体重減少などが認められることもあります。

#### 5. 合併症

TSH 分泌亢進症では、甲状腺ホルモンが増加し、心房細動や心不全などの心臓の症状を合併することがあります。

#### 6. 治療法

TSH 産生腫瘍は手術が第一選択です。また、多くの場合甲状腺機能はソマトスタチンアナログ製剤の注射により正常化できます。

#### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

### 下垂体性 PRL 分泌亢進症

#### 1. 概要

下垂体のプロラクチンが過剰の病的状態です。プロラクチン分泌亢進症は高プロラクチン血症とも呼ばれます。高プロラクチン血症の原因は多様であり、性腺機能低下を生じます。

#### 2. 疫学

全国調査から 13,000 人と推定されています。

#### 3. 原因

生殖年齢の女性に多く見られます。プロラクチン分泌亢進症は、下垂体のプロラクチン産生細胞の異常や視床下部の調節機構の異常のいずれによってもおきます。最も多い原因はドーパミンに拮抗作用をもつ薬剤の影響、次いでプロラクチン産生下垂体腺腫(プロラクチノーマ)です。

#### 4. 症状

プロラクチン分泌亢進症では、女性では月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌が、男性では性欲低下、勃起障害などがみられます。下垂体腺腫の場合は大きくなると頭痛や視野障害がみられることがあります。

#### 5. 合併症

性腺機能低下が持続すると骨粗しょう症などが問題となります。

#### 6. 治療法

プロラクチン分泌亢進の原因となっている病変を除く治療が優先されます。プロラクチノーマによる高プロラクチン血症では、ドーパミン受容体作動薬が有効です。プロラクチンの正常化による乳汁分泌や月経異常、性機能の改善とともに腫瘍サイズの縮小がみられます。薬物療法と手術療法との選択は専門医へ相談するのがよいでしょう。

#### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

### 下垂体性 ACTH 分泌亢進症

#### 1. 概要

下垂体腫瘍による副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 過剰分泌のため、副腎皮質からコルチゾールと呼ばれるステロイドホルモン分泌が亢進した結果、特徴的な症状を示すようになった疾患であり、クッシング病と呼ばれます。

#### 2. 疫学

全国調査から約 1000 人程度と推定されています。

#### 3. 原因

ACTH 産生下垂体腫瘍が原因ですが、腫瘍の発症原因は不明です。

#### 4. 症状

特徴的な症状として腹部が肥満して四肢が太くならない中心性肥満、赤ら顔でむくんだ満月様顔貌、首の付け根に脂肪がついた水牛様脂肪沈着、妊娠線が赤くなったような皮膚線条などのクッシング様体型を示します。にきび、多毛、浮腫、筋力低下、骨折、月経異常などから見つかることも多くあります。精神障害の頻度も高いです。

#### 5. 合併症

高血圧、糖尿病、耐糖能低下が大多数の症例で見られます。骨粗鬆症、精神神経疾患の合併も多いです。慢性の副腎皮質ホルモン過剰のため、易感染性となり、重篤な感染症に罹患し死亡することもあります。

#### 6. 治療法

手術療法が第一選択となりますが、腫瘍を全部取りきれないことがあります。手術ができないか、不十分の場合は、放射線療法が一部の患者で効果を示します。その間、ステロイド合成酵素阻害薬による薬物療法を行います。現在、ソマトスタチンアナログの治療への応用が検討されています。

#### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

### 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

#### 1. 概要

性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）である LH と FSH の 2 種類のホルモンの分泌が亢進することにより、下位の性腺ホルモンであるエストロゲンやテストステロンが分泌異常をきたす疾患です。年齢、性別により種々の異なった病像を示します。

#### 2. 疫学

約 1000 人程度と推定されています。

#### 3. 原因

基礎疾患の中で、視床下部あるいは下垂体腫瘍がゴナドトロピンを過剰産生するもの、最近キスベプチンの受容体異常が原因のものも報告されましたが、その発症機序については未だ不明です。

#### 4. 症状

ゴナドトロピンの分泌亢進症は小児では性早熟を主徴とするので中枢性性早熟症（思春期早発症）とよばれます。成人ではゴナドトロピン産生腫瘍により、男性では女性化乳房、閉経期前の女性では月経異常などを示します。臨床的に非機能性腺腫と考えられる場合も少なくありません。

#### 5. 合併症

性腺ホルモンの量的異常の結果、骨の成熟あるいは骨量の維持に障害を起し、大腿骨頭すべり症、骨粗鬆症などの疾患を併発することがある。

#### 6. 治療法

腫瘍などにより過剰な産生が見られる場合は手術適応となります。ゴナドトロピン分泌が亢進している中枢性思春期早発症では、GnRH アゴニストを投与することで、LH と FSH の分泌を抑制する治療を行います。

#### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

# 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

### 1. 概要

成長ホルモン（growth hormone: GH）の分泌過剰によっておこる病気で、四肢末端の肥大、顔貌の変化、臓器肥大、糖尿病などの代謝異常、高血圧などをきたす病気です。

### 2. 疫学

患者数は宮崎県における調査では 100 万人あたり 85 人程度の頻度と推定されており、この頻度で計算すると我が国では約 10000 人存在すると推定されます。

### 3. 原因

そのほとんどが GH を産生する下垂体の良性腫瘍（GH 産生腺腫）が原因です。また、稀ですが、下垂体以外に GH あるいは GH 分泌を促進するホルモン（GHRH）を産生する腫瘍（異所性腫瘍）が原因となることもあります。

### 4. 症状

GH の過剰により、骨、軟骨、皮膚、粘膜および臓器の増殖・肥大により特徴的な先端巨大の症状を呈します。すなわち、四肢末端の肥大、手足容積の腫大（指輪や靴のサイズが合わなくなる）、顔つきの変化（眉弓部の突出、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など（先端巨大様顔貌））、巨大舌を認めます。これらの症状の多くは徐々に進行するので本人や家族は気付かないことが多いです。その他、発汗過多、咬合不全、臓器の肥大、睡眠時無呼吸症候群、手根管症候群、女性での月経異常などがあります。腫瘍の増大に伴い頭痛、視野障害を認めます。

### 5. 合併症

GH は抗インスリン作用を有するため、インスリン抵抗性の増大のため糖尿病および耐糖能障害を約 75%に認めます。また、高血圧の合併も 30~40%に認めます。腫瘍では大腸ポリープ、腺腫様甲状腺腫の合併が多く、悪性腫瘍では大腸癌、甲状腺癌が多いと報告されています。他の合併症として、脂質異常症、肝障害、狭心症、心筋梗塞、脳血管障害、腎障害などがあります。これら合併症のため、治療しないでいると先端巨大症の患者は生命予後が悪くなってしまう（寿命が短くなってしまう）と言われています。

### 6. 治療法

治療の目的は過剰に分泌されている GH をコントロールすることにより、死亡率を一般の健康な人と同等にすることです。GH をコントロールすることで症状、合併症の軽減と、死亡率を一般の健康な人と同じレベルにすることが可能となります。

先端巨大症の治療には手術療法、薬物療法、放射線療法があります。我が国ではまず治療の第一選択として下垂体腫瘍を摘出する手術療法（経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(TSS)）が行われます。手術療法によってコントロール不良な場合や手術ができない場合に薬物療法が行われます。薬物療法にはソマトスタチン誘導体、GH 受容体拮抗剤、ドパミン受容体作動薬があります。さらに薬物療法でもコントロール不良な場合には放射線療法もしくは再手術が考慮されます。放射線療法にはガンマナイフ、サイバーナイフなどがあります。

### 7. 研究班

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

## (13) 内分泌分野

### 下垂体前葉機能低下症

#### 1. 概要

何らかの原因で6種類ある下垂体ホルモンの全てまたは一部の分泌が障害された結果、下垂体ホルモンである成長ホルモン、プロラクチンの分泌や、体内の内分泌臓器から分泌される末梢ホルモン（甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモン、性腺ホルモンなど）の分泌が低下をきたす疾患です。

#### 2. 疫学

厚労省の調査では約8000人と推定されています。

#### 3. 原因

下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など腫瘍性疾患によるものが50～60%を占めます。他にシーハン症候群、自己免疫性下垂体炎、外傷、術後など原因の明らかなものと、原因不明の特発性のものがあります。まれに遺伝子異常に起因する場合があります。

#### 4. 症状

欠乏するホルモンの種類により、以下のような症状が出現します。

ACTHの欠乏：続発性副腎不全（倦怠感、低血圧、食欲不振、低血糖や低ナトリウム血症による意識障害など）。

TSHの欠乏：続発性甲状腺機能低下症（倦怠感、耐寒性の低下、皮膚乾燥、脱毛、除脈、低体温、発語障害、集中力・記憶力低下、進行すると粘液水腫や意識障害など）。

GHの欠乏：小児：低血糖、成長障害（低身長）など。成人：体脂肪増加、筋肉量・骨塩量低下、気力・活動性低下など。

LH, FSHの欠乏：小児-思春期：二次性徴の欠如、進行停止、脱落など。成人男性：性欲低下、ED、精子形成不全、不妊など。成人女性：稀発ないし無月経、不妊など。

プロラクチンの欠乏：授乳中の乳汁分泌低下。

#### 5. 合併症

下垂体ホルモンおよび関連ホルモンの慢性的な分泌不全により、動脈硬化や脂質異常症による脳・心血管障害、骨粗鬆症、性機能障害、精神神経疾患などを合併することがあります。

#### 6. 治療法

欠乏しているホルモン（下垂体ホルモンとして成長ホルモン、および甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモン、性ホルモン）を補充療法として適正に投与することにより、大部分の症状が緩和されます。

#### 7. 研究班

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