

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がよくある。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(平成 28 年度医療受給者証保持者数)
50 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(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っ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

<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ので、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

○ 概要

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、骨髄異形成症候群の不应性貧血(FAB 分類)である。

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。昨今、様々な免疫学的機序を示唆する証拠が得られつつあるが、骨髄不全の原因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

血小板減少による出血症状。皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症になると血尿、性器出血、脳出血、消化管出血もある。

(3)感染症状

顆粒球減少に伴う感染による発熱など。

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未滿で感染症を併発している場合にはG-CSF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造血幹細胞移植がある。

Stage1、Stage2に対する治療

これらの重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。

Stage3以上の重症例に対する治療

ウサギ ATG とシクロスポリンの併用療法か、40 歳未滿で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。シクロスポリンとの併用により、約7割が輸血不要となるまで改善する。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、適用は免疫抑制療法の無効例に限られる。

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。最近では、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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
10,287 人
2. 発病の機構
不明(造血幹細胞の異常などによる。)
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、造血幹細胞移植など)
4. 長期の療養
必要(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。)
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(平成 16 年度修正)を用いて、Stage2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 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

特発性再生不良性貧血の診断基準(平成 22 年度改訂)

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 以下の3項目のうち、少なくとも二つを満たす。
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
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少を来すことの多い他の疾患には、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、感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球増加がない。
 - 2) 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。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 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。
5. 診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、診断する。4によって診断を更に確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

<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(平成16年度修正)

再生不良性貧血の重症度分類		
Stage1	軽症	下記以外の場合
Stage2	中等症	下記の2項目以上を満たす 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
Stage3	やや重症	下記の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:20,000/ 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て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ズ(Evans)症候群と呼ぶ。
- (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

IHA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。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(研究班による。溶血性貧血の有病者全体の推計数)

約2,600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。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dL以上の者は対象外とする。

○ 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 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

1. 溶血性貧血(※)の診断基準を満たす。
2. 広スペクトル抗血清による直接クームス試験が陽性である。
3. 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を除外する。
4. 1. ~3. によって診断するが、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
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
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。直接Coombs 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
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。
5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。
 - 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。
6. 参考
 - 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)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、患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。
 - 3)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(エヴァンズ症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
 - 4)寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、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)。
 - 5)自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。
 - 6)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る。
 - 7)薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル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。

(※)溶血性貧血の診断基準

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
 - 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)骨髓赤芽球増加
3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患(巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、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、体質性黄疸など)を除外する。
4. 1. 2. によって溶血性貧血を疑い、3. によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の者は対象外とする。

温式自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班(平成 16 年度修正)

stage1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
stage2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7~10 g/dL
stage3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 以上
stage4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満
stage5	最重症	薬物療法及び脾摘を行ってヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満

※当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが、冷式 AIHA については、暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

※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 (Paroximal Nocturnal Hemoglobinuria: PNH) は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内容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おきる。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後天性に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH 型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、新規治療薬(エクリズマブ)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。

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、血管内容血、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)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。骨髓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(研究班による)

約400人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞のPIGA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(骨髓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 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

1. 臨床所見として、貧血、黄疸の他肉眼的ヘモグロビン尿(淡赤色尿～暗褐色尿)を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
2. 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)血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 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
3. 上記臨床所見、検査所見よりPNHを疑い(Possible)、以下の検査所見により診断を確定する(Definite)。
 - 1)直接クームス試験が陰性
 - 2)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
4. 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)臨床的PNH(溶血所見がみられる。)
 - (1)古典的PNH
 - (2)骨髄不全型PNH
 - (3)混合型PNH
 - 2)溶血所見が明らかでないPNHタイプ血球陽性の骨髄不全症(臨床的PNHとは区別し、医療費助成の対象としない。)
5. 参考
確定診断のための溶血所見としては、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。PNHタイプ赤血球(Ⅲ型)が1%以上で、血清LDH値が正常上限の1.5倍以上であれば、臨床的PNHと診断してよい。

<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(平成 26 年度改訂)

軽 症	下 記 以 外
中等症	以下の2項目を満たす。 <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度:10 g/dL 未満・ 中等度溶血を認める。 又は 時に溶血発作を認める。
重 症	以下の2項目を満たす。 <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度 7g/dL 未満 又は 定期的な赤血球輸血を必要とする。・ 高度溶血を認める。 又は 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す。

注1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の4～5倍程度

高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の8～10 倍程度

注2 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。

溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。

時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3 血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4 重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられるが、軽症にも適応となる症例が存在する。

※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。

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とを認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、バージャー (Buerger) 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。レニンアンジ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) などで治療を行う。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

約33,000人(研究班による)

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

壊死領域の大きさや位置により、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可能性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(平成24年度医療受給者証保持者数)

15,388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、TypeB、TypeC又は病期分類 Stage2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疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」

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。ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた症例を除く。

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、健全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>

TypeB、TypeC又は Stage2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

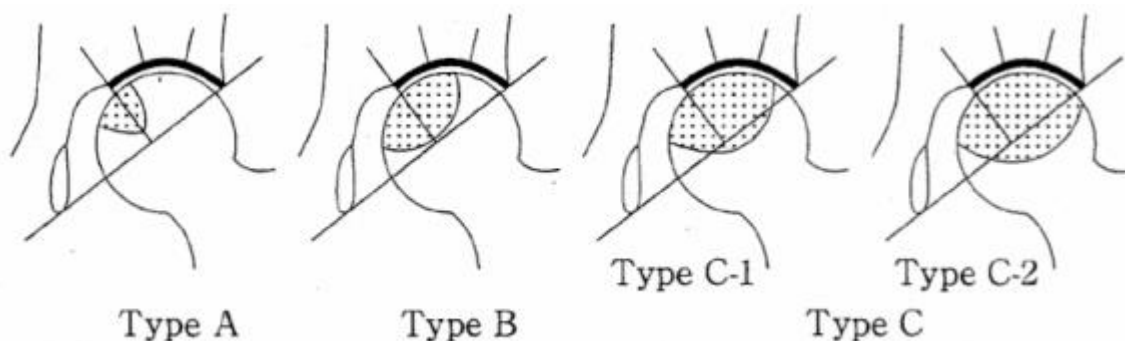
注1) X線/MRIの両方又はいずれかで判定する。

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二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（ACTH）、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-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 30～50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 6 μ g/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TSH β 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 5.0 μ U/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 5.1 μ U/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 とコルチゾール(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 $5\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 $5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上を示す。
- ③ DDAVP 試験: DDAVP(4 μg) 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(100 μ g) 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 10 μ g/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100 μ g/日以下

中等症： 血清コルチゾール濃度 10.1～20 μ g/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300 μ g/日

重症： 血清コルチゾール濃度 20.1 μ g/dL 以上

尿中遊離コルチゾール排泄量 301 μ g/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、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。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-1 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。

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

<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、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3 ng/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一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。)
- 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。

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。

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 遺伝子変異が認められることから、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

約 3,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(TR β 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 和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

I. 主要症候

- (1)大部分の代謝状態は正常で臨床症状はない(全身型)。
しかし、甲状腺機能低下症あるいは亢進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。
亢進症状の強い症例を下垂型としてきた。
- (2)軽度のびまん性甲状腺腫大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* 1。

II. 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4 値)が高値にもかかわらず血中 TSH は基準値内～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH: SITSH)が持続する。* 2
- (2)甲状腺ホルモン剤投与による反応が乏しい。
- (3)甲状腺ホルモン受容体 β 遺伝子に変異を認める。

III. 参考事項

- (1)TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。
甲状腺ホルモン剤を投与した際の 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 モル比は正常。
- (3)血縁者に発生する。

IV. 除外項目

TSH 産生腫瘍やアルブミン遺伝子異常による家族性異アルブミン性高サイロキシン血症との鑑別を必要とする。

[診断のカテゴリー]

Definite: I と II の(1)、(3)を満たす症例。

Probable: I と II の(1)を満たす症例。

* 1 参考所見として SHBG、ALP、フェリチン、CK、尿中デオキシピリジノリンなど。

* 2 測定系や測定時期を変更し、真の SITSH であるか確認する。

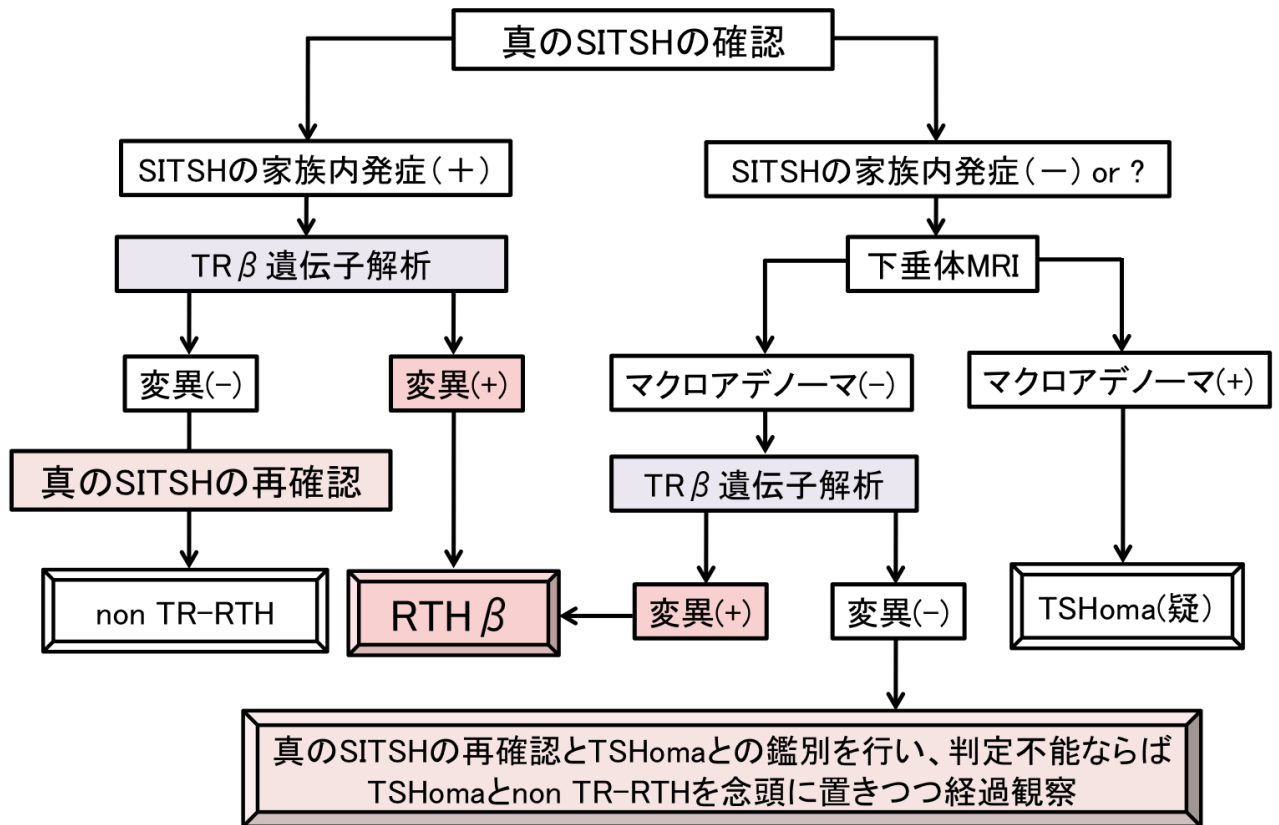
遺伝子診断について

TR β 遺伝子解析の結果、変異があり以下の3つ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。

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。

(注)

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 TR β 遺伝子をもたない場合、低体重となる可能性があるなど支障があることに临床上留意する。

※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 オキシン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欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。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 オキシンドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、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(研究班より)

約 1,800 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」、「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 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬敏彦

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

臨床症状

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(注1)

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1. 画像検索による副腎皮質の腫大(注2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. PRA 高値

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異常低値(注3)

5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

染色体検査

遺伝子診断

・ *Steroidogenic acute regulatory protein*(*StAR*) 遺伝子の異常(90%以上の症例で同定される)

・ コレステロール側鎖切断酵素(P450_{scc}) 遺伝子(*CYP11A*)の異常

除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-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

(注1)本症では殆どが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、P450_{scc} 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)先天性リポイド過形成症(特に P450_{scc} 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。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。

(注3)国内ではガスクロマトグラフ質量分一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。)

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、「先天性リポイド過形成症」と診断する。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- ・ 注1、注2にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせで診断を行う。ただし、副腎不全を来しているときは治療が優先される。ステロイド補充は、各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

2. 3β-水酸化ステロイド脱水素酵素(3β-HSD)欠損症

臨床症状

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)。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. プレグネノロン(Pregnenolone)／プロゲステロン(Progesterone)、17-OH プレグネノロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/Δ⁴-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

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3βHSD 遺伝子(*HSD3B2*)の異常

除外項目

- ・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Δ⁵-/Δ⁴-ステロイド比の上昇がマーカーになるが17-OHP、Δ⁴-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。)

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・3つの臨床症状を認める場合は3β-HSD 欠損症と診断する。
- ・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全を来している場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

3. 21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

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。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注1)

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(hydroxyandrostosterone: 11-OHAn)ノプレグナンジオール(Pregnanediol: PD)高値(注2)。

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

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子(CYP21A2)の異常

除外項目

・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) 新生児期においては特異性が低い。

(注2) 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ァイ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3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女兒では血清 17-OHP 高値であれば診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 新生児期に臨床症状を認めない男児、女兒において血清 17-OHP 上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高 17-OHP 血症、あるいは非古典型の可能性がある。(特に早期産児の場合偽陽性が多いことに注意。)。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 Ptl により鑑別診断を行うこと。

4. 11-β-水酸化酵素欠損症

臨床症状

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。

副症状

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。

参考検査所見

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、負荷後 ACTH 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)。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β遺伝子(*CYP11B1*)の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-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。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状のうち1、2を認める場合は、副症状、各種検査を参考にして 11-β-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 主症状のうち1、3を認める場合は、副症状、各種検査を参考にして 11-β-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 注1のように高血圧を認めない例では、主症状2または3、副症状、各種検査を参考にして診断するが、まれな事例であり、慎重に診断する。

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

臨床症状

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。

参考検査所見

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ァイルにおけるプロゲステロン、DOC、コルチコステロン代謝物の高値(注3)

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子(*CYP17*)の異常

除外項目

・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ァイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

・主症状のいずれも認める場合は、各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。

・主症状のうち1つを認める場合は、副症状、各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症

臨床症状

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

検査所見

血清 17-OHP の高値(注2)

参考検査所見

1. 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)、アンドロステロン(androstenedione: $\Delta 4A$)の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロフィールによる 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。

3. 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)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -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

・アロマトラーゼ欠損症

(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。その場合は、内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(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。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状を全て認め、血清 17-OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症と診断する。
- ・ 骨症状及び特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は、検査所見、参考所見を検討し P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症と診断する。
- ・ なお、グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要な性を検討すべきである。

<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。

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(DAX-1 あるいは SF-1)の異常により副腎欠損を呈するものや、*DAX-1* 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 ACTH 不応症における遺伝子異常としては、ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには *ALADIN* 遺伝子欠損による Triple 症候群(Allgrove 症候群; ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして 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。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損(*PROPI*、*HESX1*、*LHX4*、*TPIT*、*GLI2*など)や ACTH 合成異常によるものがある。

3. 症状

- ・X 連鎖性(DAX-1 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(SF-1 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、XY 女性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。
- ・ACTH 不応症:グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。
- ・Triple A 症候群(Allgrove 症候群):ACTH 不応症に無涙症(alacrima)とアカラシア(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

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。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。これらの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。

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。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。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。これらの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(研究班による)

約 1,000 人

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 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬敏彦

<診断基準>

いずれも Definite、Probable を対象とする。

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、ミクロペニス、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

DAX-1(NROB1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・SF-1 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 *DAX-1* 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

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 性分化異常症
様々な程度の性分化異常を呈する。

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

SF-1/Ad4BP(NR5A1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・DAX-1 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

IMAge 症候群 (原因不明)

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)
ミクロペニス、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. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・SF-1/AD4BP 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 のすべて、II 及び III を満たすもの

Probable: I の一部、II 及び III を満たすもの

Possible: I、II の一部、及び III 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。