

# 下垂体機能低下症

## (下垂体前葉機能低下症・中枢性尿崩症)

### 1. 疾患名ならびに病態

下垂体機能低下症・中枢性尿崩症（小慢）

下垂体前葉機能低下症・下垂体性 ADH 分泌異常症（指定難病）

下垂体機能低下症は、下垂体前葉ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、成長ホルモン(GH)、黄体刺激ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、プロラクチン(PRL)、下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシン (AVP) のうち複数のホルモン産生、分泌が障害され、末梢ホルモン欠乏による多彩な症状を呈する疾患である。

下垂体前葉ホルモンの一部またはすべての分泌が障害され、下垂体ホルモン自体およびその調節下にある末梢ホルモンが欠乏した状態を下垂体前葉機能低下症、一方、下垂体後葉ホルモンである AVP の産生や分泌低下により、腎臓における水の再吸収が障害され、低張性多尿を呈する疾患を中枢性尿崩症という 1, 2)。

### 2. 小児期における一般的な診療

<下垂体前葉機能低下症>

#### ◇ 主な症状

欠損するホルモンの種類やその程度、発症年齢によって臨床症状は異なる(表)。早期発見や発症時期を把握する上でも成長曲線を描き、成長障害に気づく事が大切である 1)。

表 障害ホルモンと発症年齢による臨床症状

障害ホルモン	臨床症状	
	新生児期	乳幼児期以降
GH	特異顔貌(鞍鼻、前額突出)	成長障害(成長曲線の異常)
TSH	先天性甲状腺機能低下症症状 (黄疸遷延、不活、哺乳不良、便秘、低体温等)	精神発達遅滞、成長障害(成長曲線の異常) 先天性甲状腺機能低下症症状
ACTH	低血圧、低血糖、無呼吸、胆汁うっ滞型肝障害	ストレス時の副腎性ショック、易疲労感、体重減少 低体温、脱毛
LH/FSH	小陰茎、停留精巣(男児の場合)	二次性徴の欠如、成長スパートの欠如

#### ◇ 診断の時期と検査法

臨床症状や生化学検査異常(低血糖、電解質異常、貧血、肝機能異常、黄疸、筋酵素上昇等)から疑うときには以下の検査を行う 1)。

① 内分泌学的検査：各種ホルモンの基礎値(GH、IGF-1、TSH、甲状腺ホルモン、ACTH、

コルチゾール、LH、FSH、テストステロン、E2)を調べ、分泌不全を疑う場合、各種内分泌負荷試験を行い、下垂体機能を評価する。特に新生児の場合、各種ホルモンの基礎値から暫定診断をつけ、早急に補充療法開始後、症状が安定してから行う。

② 画像検査：頭部 MRI 検査は、診断例、疑い例には必須である。脳腫瘍の鑑別のみならず、下垂体形成異常、invisible stalk、異所性後葉の有無、脳奇形の評価に有用である。

③ 遺伝子診断：頻度は高くはないが、既知の遺伝子異常症であれば、病因検索、予後、遺伝カウンセリングなどの参考になる。

#### ◇ 経過観察のための検査法

成長曲線を描きながら、年齢相応の成長発達の獲得を目標に、必要なホルモンを必要なときに必要な量補充するために定期的な各種ホルモンの基礎値の検査を行う。原因によっては、経過中に正常であったホルモン値が変化することもある。その他、思春期の診察(乳房、外陰部)、電解質や肝機能、脂質を含めた生化学検査、尿検査、骨年齢、骨密度、原因によっては頭部 MRI のフォローも必要である 1)。

#### ◇ 治療法

治療の基本は、不足しているホルモンの補充である。成長発達にあわせて、ホルモンの種類、量、剤型の選択が必要である。特に、知的予後、生命予後に影響を与える新生児発症例に対しては早期発見、早期治療が重要である 1)。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

コントロール不良、および成因によっては様々な合併症を引き起こす。成長障害、知的障害、副腎不全、筋力低下、脂質代謝異常、骨粗鬆症、精神障害などがある。原則は、必要なホルモンを必要なときに必要な量を補充することである。特に副腎不全は緊急対応を要する 1)。

### <下垂体前葉機能低下症>

#### ◇ 主な症状

口渇、多尿、多飲を認める。

#### ◇ 診断の時期と検査法

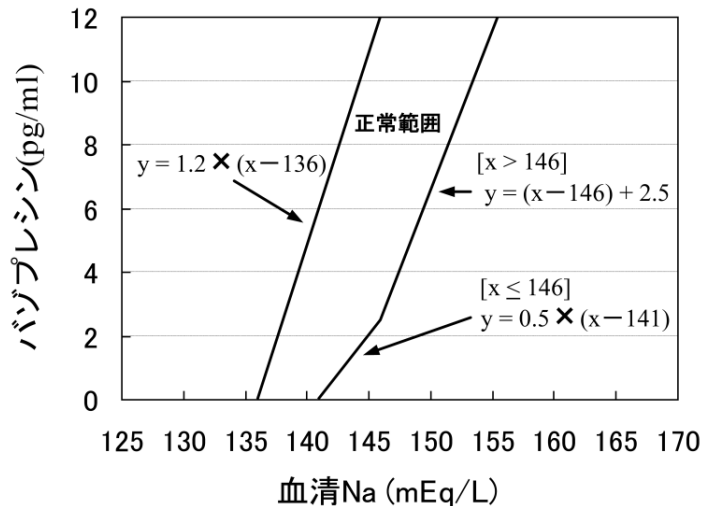
##### ①尿量、尿比重、尿浸透圧

多尿の基準は小児においては2000mL/m<sup>2</sup>/day以上と定義される2), 3), 4)。临床上では、乳幼児の場合は4mL/kg/hr以上が目安となる4)。また、尿浸透圧300 mOsm/kg未滿、尿比重1.005未滿と低値を呈する。

##### ②内分泌学的検査

1)血漿 AVP 値、血漿浸透圧値の評価：下図参照 (文献3より引用)

下図で正常範囲よりもバゾプレシン値の分泌低下を認める。



2)水制限試験：(飲水制限後、3%の体重減少で終了 2) )においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を越えない。

3)高張食塩水負荷試験：点滴用高張食塩水 (3% NaCl) を 0.05 mL/kg/min の速度で 2 時間持続静注し、実施中に 30 分ごとに血清 Na、血漿浸透圧、AVP 値を測定する。血漿浸透圧 (血清ナトリウム濃度) 高値においても AVP の分泌低下を認める。

4)バゾプレシン負荷試験：水溶性ピトレスシン 5 単位/m<sup>2</sup> 皮下注で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する 2)。

### ③画像検査

頭部 MRI 検査：通常、下垂体後葉部位は T1 強調画像で高信号に描出されるが、中枢性尿崩症では高信号の消失所見を認める。また、視床下部下垂体領域に脳腫瘍など器質性病変がないかを確認する。

### ④遺伝子診断

頻度は低いものの、AVP 遺伝子変異や WFS1 遺伝子変異を認める場合がある。

#### ◇ 経過観察のための検査法 2,3)

上記の①、②の検査法で治療量の調整を行う。

#### ◇ 治療法

AVP の誘導体である DDAVP の点鼻または口腔内崩壊錠による補充療法を行う 5)。前者では乳児 0.5~2.5 μg、幼児以降 1~10 μg を 1 日 2~3 回使用する。後者では、通常 60~120 μg を 1 日 1~3 回服用する 6)。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

仮面尿崩症：ACTH 分泌不全症を合併しているために多尿が生じていない中枢性尿崩症を仮面尿崩症と呼ぶ。糖質コルチコイド不足による水利尿不全が関与する。ハイドロコルチゾン補充後には、尿量は増加し中枢性尿崩症の病状が顕在化する。

水中毒：DDAVP 製剤の過剰あるいは治療中の過剰な水分摂取によって、希釈性低ナトリウム血症、低浸透圧血症を呈し、水中毒を起こし倦怠感、食欲低下、中等度で嘔気嘔吐、重度では痙攣を認める。薬剤効果が消失し、尿量回復するまでは薬剤投与中止し、飲水制限を行う。低 Na 血症が重度となれば 3%NaCl を点滴投与し補正する。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

トランジションは、①日々の疾患管理の責任のトランジション(医療者・養育者から本人)、②診療の中心(ハブ)となる診療科のトランジション、③加齢による生理的变化に即した治療内容のトランジションの3つの要素からなる7),8)。

①を達成するには、患者の年齢と理解度に応じた患者・養育者の教育が必要である。「自立支援のめやす」を参考に早期から教育を開始する。そして移行直前には「成人移行チェックリスト」を用いて本人・家族の理解度の再確認を行う。②を円滑に遂行するために、移行症例を可能な限り特定の診療科・病院へ紹介する。③に関しては、小児から成人へシームレスな治療移行が望まれる。しかし、小児期に単独の成長ホルモン分泌不全症と診断された患者の約半数は、成人後に再検すると正常分泌を示すことが知られているため、日本小児内分泌学会では1か月以上の休薬を経て、成長ホルモン分泌刺激試験を行う方針を示している9)。

#### ◇ 成人期の診療の概要

##### ・主な症状

1)GH欠損症状 内臓脂肪増加、細胞外液量減少、除脂肪体重減少、骨密度低下、高コレステロール血症、活力低下、肝機能障害、QOL低下

2)ACTH欠損症状 全身倦怠感・易疲労感、食欲不振、体重減少、低血糖、低ナトリウム血症、意識混濁、微熱、感染症重篤化、水利尿不全

3)TSH欠損症状 無気力、易疲労感、耐寒性低下、発汗減少、皮膚乾燥、徐脈、便秘、うつ症状、脱毛、体重増加

4)LH/FSH欠損症状 成人女性:無月経、恥毛・腋毛脱落 成人男性:インポテンス、恥毛・腋毛脱落、精巣萎縮

5)PRL欠損症状 産褥期の乳汁分泌低下

6)AVP欠損症状(中枢性尿崩症) 多飲、多尿

##### ・経過観察のための検査法

基本的には小児期同様、定期的に各種ホルモンの基礎値、電解質、肝機能、脂質を含む生化学検査、尿検査、頭部MRI、肝エコー、骨密度などをフォローする10)-13)。

##### ・治療法

欠損しているホルモン(グルココルチコイド、甲状腺ホルモン、性ホルモン、成長ホルモン、抗利尿ホルモンのうち必要なもの)を補充する10)-13)。

##### ・合併症とその対応

小児期同様、適切な補充療法がなされていれば、合併症は少ない。死因として急性副腎不全が多いため、ストレス時の投与量、対応策を十分に説明しておくことが重要である10)-13)。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

下垂体ホルモンが3種類以上欠損している場合には成長ホルモン分泌不全症は永続性であること(14)、(15)、IGF-1が平均以上の場合には成長ホルモン分泌不全症は否定的であることが示されており(16)、米国内小児内分泌学会のガイドラインに基づいた図2のようなスキームも考えられる(17)。このように、小児から成人への治療移行の方法については、よりシームレスな移行という観点から改善の余地があると思われ、今後さらなる検討が必要である。永続性の成長ホルモン分泌不全患者に移行期以降も成長ホルモン投与を継続することは体組成の最適化に有益であることは示されている(10)、(17)。一方、成長ホルモンをどのような患者に、いつから、どれだけ補充するのが最適なのかエビデンスはない。現状では補充量はIGF-1を指標に調節されているが、それが最適なのか今後検討が必要である(10)、(17)。

#### ◇ 生殖の問題

下垂体機能低下症では妊孕性の低下をきたすことが多く、自然妊娠は稀である。不妊治療および妊娠時の複合型下垂体ホルモン分泌不全症の治療は集学的管理を要する。適切な欠損ホルモンの補充により、正常な妊娠・分娩は可能である(11)、(13)。

遺伝子診断により原因遺伝子が判明している先天性下垂体機能低下症患者では結婚、妊娠・出産などの際に必要に応じて遺伝カウンセリングを行うのが望ましい。

#### ◇ 社会的問題

定期的な治療内服が必要となるが、アドヒアランス不良や、治療中断を防ぐために、治療の必要性、内容や投与指示について指導、啓発が必要である。就学や就職の環境の変化に伴って、学校や職場の理解を得られることが望ましい。

・就学：ホルモン補充、体温調節、水分調節、副腎不全対策など、学校での対応を地域の支援者(学校関係者など)とあらかじめ相談し、決めておくことが重要である。先天性下垂体機能低下症には、先天性の症候群の一症状として下垂体機能低下症を示すものも含まれ(中隔視神経形成異常症/ドモルシア(De Morsier)症候群、全前脳胞症など)、これらの患者では下垂体機能低下症以外の症状に対しても適切な支援が必要となる。

・就労：重症患者では就労に関しても社会的支援が必要で、職業相談などを利用する。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

下垂体機能低下症は、20歳まで小児慢性特定疾病事業の対象疾患である。多くの場合、新生児期・小児期に診断され、治療が開始された場合、成人期も継続されるため、難病対策事業へ移行する。

・小児慢性特定疾病医療費助成制度

剤以上の薬物療法を行う場合、助成の対象となる。ただし、成長ホルモン治療を行う場合には、保険適用されている診断基準を満たすものに限る。

・難病医療費助成制度(指定難病)

以下のいずれかを満たす場合、助成の対象となる。

<下垂体前葉機能低下症>

—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
- <下垂体性 ADH 分泌異常症>
- 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）

◇ 生活支援

適切な治療が行われていれば、生活支援や家事援助は不要である。

◇ 社会支援

該当なし

**【参考文献】**

- 1) 花木啓一, 伊達木澄人, 間部裕代, 磯島豪, 山中忠太郎, 伊藤純子, 香川二郎, 菊池清. 視床下部・下垂体障害による内分泌疾患. 小児内分泌学改訂第 2 版, 日本小児内分泌学会編, 診断と治療社, 東京, pp 223-245, 2013.
- 2) 間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023 年版. 日本内分泌学会雑誌 99: S. July 号, 1-171, 2023
- 3) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). 日本内分泌学会雑誌 95: S. May 号, 1-60, 2019
- 4) 長谷川行洋, 池側研人. 尿崩症. 小児科診療ガイドライン-最新治療の診療指針- p. 533-536, 2022, 東京医学社
- 5) Arima, H et al. : Endocri. J. 60(9):1085, 2013
- 6) 小児慢性特定疾病対象疾病中枢性尿崩症.  
[https://www.shouman.jp/disease/details/05\\_08\\_011/](https://www.shouman.jp/disease/details/05_08_011/) (2025年8月28日アクセス)
- 7) Hasegawa Y, Gleeson H. Three practical principles in planning and developing health care transition: our personal perspectives. Clin Pediatr Endocrinol. 2018;27:109-112.
- 8) American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics. 2011;128:182-200.
- 9) 横谷 進, 依藤 亨, 田中敏章, 西 美和, 長谷川行洋, 藤枝憲二. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン. 日児誌. 2006;110:1475-1479.
- 10) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-1609.

- 11) Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3888-3921.
- 12) Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:2-11.
- 13) Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism --pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:547-564.
- 14) Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1195-1201.
- 15) Quigley CA, Zagar AJ, Liu CC, Brown DM, Huseman C, Levitsky L, Repaske DR, Tsalikian E, Chipman JJ. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):6.
- 16) Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1324-1328.
- 17) Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-397.

**[文責]**

日本小児内分泌学会