

移行期医療支援ガイド 複合型下垂体ホルモン分泌不全症

地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院小児科 難波範行

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 間部裕代

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科総合内科学分野 大塚文男

1. 疾患名および病態

複合型下垂体ホルモン分泌不全症（combined pituitary hormone deficiency : CPHD）は、下垂体から分泌される抗利尿ホルモン（ADH）、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）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。成因は、先天性のものと後天性のものがある（表1）¹⁾。

2. 小児期における一般的な診療

【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2）。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⁾。

【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、下垂体機能の評価する。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。特に副腎不全ショックは緊急対応を要する¹⁾。

3. 移行期、成人期における一般的な診療

【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

【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、頭部 MRI、肝エコー、骨密度などをフォローする²⁾⁵⁾。

【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、成長ホルモンのうち必要なもの）を補充する²⁾⁵⁾。

【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²⁾⁵⁾。

【移行にあたっての注意点】

トランジションは i) 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）、ii) 診療の中心（ハブ）となる診療科のトランジション、iii) 加齢による生理的変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^{6),7)}。

i) 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（移行期支援クリニカルパスの例を示す:図）。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。ii) 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。iii) 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（図 1 a, 1 b）⁸⁾。

4. 移行期・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^{9),10)}、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¹¹⁾、米國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¹²⁾。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^{2),12)}。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証が必要である^{2),12)}。

【生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）】

複合型下垂体ホルモン分泌不全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^{3),5)}。

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・出産のなど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（就学、就労等の課題）】

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. 医療支援制度

CPHD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】

1 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、当該事業が定める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。

- 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

6. 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

CPHD は成人診療科でも比較的馴染みの深い疾患としますので、医学的管理自体が問題になることは比較的少ないと思われます。問題になるのは、十分に自立・自律ができていない状況で、転居、進学、就職などにより、想定していたよりも早く成人診療科へ移行せざるを得ないとき、前全脳胞症など精神発達遅滞を示す基礎疾患があるときと考えられます。可能な限り、それまで診療を担当していた小児科も併診しながら、各々の患者さんに最も適した医療提供体制を構築できればと思います。

7. 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

CPHD の移行期では、病因や治療経過、成長発達・性成熟などの治療反応性に関する情報移行が鍵となります。ACTH・TSH 低下および中枢性尿崩症に対する補充は移行期に大きな変化はありませんが、GH・ゴナドトロピン分泌低下に対する治療が重要となります。身体発育や二次性徴、心理社会的発達などの再評価を行い、早い段階での治療方針の設定が必要です。内科医側は総合的視点を持った内分泌内科医が担当する必要性があり、移行期プロセスに責任を持つ小児科・内科の医療者を明確にし、15 歳頃までに

患者・家族、医師・看護師が連携し、診療上の問題点について情報共有できる体制作りが望まれます。妊孕性や遺伝性を含む生殖医療や遺伝カウンセラーへのコンサルテーションも準備しておくことが大切です。成人内科医には早めに受診し、そして受診比率を小児科優位から内科優位へと緩やかに移行することで、スムーズな移行医療が達成できると思われま

引用文献

- 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Hasegawa Y, Gleeson H. Three practical principles in planning and developing health care transition: our personal perspectives. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27:109-112.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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.
- 12) 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.