

- Sugimura, Hiroshi Takagi, Haruki Fujisawa, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Ochiai, Namba, Shintaro Iwama, and Yutaka Oiso. Analysis of cell death in dentate gyrus of rat model of hyponatremia accompanied by adrenal insufficiency. 第 37 回日本神経科学大会, 2014
5. 梶村益久、岩間信太郎、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の 新規診断マーカー 抗ラプフィリン 3a 抗体, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update シンポジウム, 2014 年
  6. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 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, 2014 年
  7. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌低下症 (中枢性尿崩症) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 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, 2014 年
  8. 高橋裕、梶村益久、島津章: 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 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, 2014 年
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念-「抗 PIT-1 抗体症候群」の発見とその発症機序の解明 (ランチョンセミナー), 第 15 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2014.
  2. 高橋裕: 先端巨大症の病態と新たなメカニズム (ランチョンセミナー), 第 14 回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 2014.
  3. 福岡秀規、井口元三、松本隆作、坂東弘教、隅田健太郎、西沢衡、高橋路子、高橋裕: ACTH 産生下垂体腫瘍に発現する EGF 受容体ファミリーの意義の解明, ) 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014.
  4. 高橋裕、坂東弘教、山本雅昭、福岡秀規、井口元三: 多腺性自己免疫症候群に伴う下垂体炎と抗 PIT-1 抗体症候群のトピックス, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014.
  5. 高橋裕: 新たな自己抗体病の発見「抗 PIT-1 抗体症候群」, 第 57 回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 京都, 2014.
  6. 高橋裕: トランジション期の肝臓における GH の大切な役割 GH 分泌不全症の新たな合併症 NAFLD/NASH, 第 48 回小児内分泌学会学術集会, 静岡, 2014.
  7. 高橋裕: The Year 神経内分泌臨床編, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 2014.

8. 福岡秀規、小川渉、高橋裕: クッシング病の薬物療法～現況と今後の展望～, 第24回臨床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2014.
9. Takahashi Y. Oxidative stress, telomere, and cellular senescence: New pathophysiological insights in acromegaly. The 3rd Pituitary Expert Meeting in Asia, 2014.
10. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Takahashi Y. Acromegaly is associated with a shortened telomere length. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
11. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Bando H, Nishizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The effect of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in relatively lean Japanese patients. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
12. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The increased area under the growth hormone concentration-time curve during oral glucose tolerance test is associated with colorectal adenocarcinoma in acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
13. Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, Takahashi Y. A case of androgen- and fibroblast growth factor 23-producing ovarian tumor. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
14. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Takahashi Y. The characteristics of IgG4-related hypophysitis; a comparison with autoimmune hypophysitis. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
15. Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Inoshita N, Ren NG, Melmed S, Yamada S, Takahashi Y. ErbB mediate ACTH suppression by canertinib in human pituitary corticotroph adenoma cells. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
16. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I Ameliorates Hepatic Fibrosis in Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis and Cirrhosis By Inhibiting the Hepatic Stellate Cell Activity. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
17. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Tojo K, Takahashi

- Y. The pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome—the involvement of PIT-1- reactive cytotoxic T lymphocytes. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
18. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. 10. IGF-I ameliorates hepatic fibrosis in mouse models of nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis via inhibiting the activity or hepatic stellate cells. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
- ・田原重志
1. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本 明, 森田明夫: 浸潤性 GH 産生下垂体腺腫の治療成績と特徴, 第 25 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015 年 2 月
  2. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 杉山誠, 山王直子, 竹井麻生, 喜多村孝幸, 寺本 明, 森田明夫: 外側進展型の難治性 GH 産生下垂体腺腫の特徴と治療成績, 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会, 東京, 2014 年 10 月
  3. 田原重志, 瓜生康浩, 石井雄道, 服部裕次郎, 喜多村孝幸, 寺本明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的  
下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) に対するハイビジョンエンドアームの有用性, 第 23 回脳神経外科と機器学会, 福岡, 2014 年 4 月
  4. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本明, 森田明夫: ACTH 産生下垂体腺腫 (ACTHoma) に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) の治療成績, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014 年 3 月
- ・大月道夫
1. 大月道夫: 診断・治療に難渋した症例 セッション 1 間脳・下垂体: 臨床 コメンテーター, 第 23 回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋, 2014
  2. 大月道夫: サブクリニカルクッシング症候群の疫学, (クリニカルアワー10) サブクリニカルクッシング症候群の病態と治療, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  3. 押野 悟, 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症の長期制御と脳・心合併症, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
  4. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH

- 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
5. 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
  6. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: Nur77 はサブクリニカルクッシング病とクッシング病における ACTH 自律産生能の違いの規定因子である, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
  7. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマと非機能性下垂体腺腫による高プロラクチン血症の鑑別におけるプロラクチン基礎値の有用性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  8. 平井孝一, 北村哲宏, 向井康祐, 玉田大介, 田淵優希子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP-2 負荷試験の視床下部-下垂体-副腎系評価の有用性の検討-インスリン低血糖負荷試験との比較-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  9. 後藤雄子, 木下 学, 押野 悟, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討: 特に TRH 負荷 GH 奇異反応との関連性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  10. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: クッシング病とサブクリニカルクッシング病における ACTH 関連遺伝子発現の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  11. 玉田大介, 大月道夫, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎, 古賀正史: GH 過剰状態がグリコアルブミンに与える影響-先端巨大症による解析-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  12. 大月道夫, 玉田大介, 田淵優希子, 向井康祐, 北村哲宏, 森田真也, 笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者の空腹時血糖は低値を示す, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  13. 押野 悟, 後藤 雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症に合併する脳血管障害について, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  14. 小幡佳也, 中田信輔, 黒田陽平,

木村武量, 坂本扶美枝, 平田 歩,  
小澤純二, 北村哲宏, 西澤 均,  
安田哲行, 大月道夫, 岩橋博見,  
金藤秀明, 船橋 徹, 今川彰久,  
下村伊一郎: 55 歳で診断された  
下垂体茎断裂症候群の一例, 第  
87 回日本内分泌学会学術総会,  
福岡, 2014

15. 北村哲宏, 大月道夫, 玉田大介,  
田淵優希子, 向井康祐, 森田真也,  
笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正  
史: クッシング症候群患者のグ  
リコアルブミンは見かけ上低値  
を示す, 第 57 回日本糖尿病学会  
年次学術集会, 大阪, 2014
16. 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴,  
田中稔久, 武田雅俊, 大月道夫,  
下村伊一郎: TSH 日内変動によ  
るコルチゾール自律分泌能評価  
の有用性, 第 22 回日本ステロイ  
ドホルモン学会学術集会, 東京,  
2014
17. 村田雅彦, 玉田大介, 北村哲宏,  
小野寺俊晴, 大月道夫, 下村伊一  
郎: クッシング症候群術後にお  
ける甲状腺機能評価の臨床的意  
義, 第 22 回日本ステロイドホル  
モン学会学術集会, 東京, 2014
18. 高比康充, 奥野陽亮, 宮下和幸,  
北村哲宏, 小澤純二, 安田哲行,  
林裕次郎, 後藤雄子, 木内寛, 押  
野悟, 宮川康, 大月道夫, 齋藤洋  
一, 野々村祝夫, 下村伊一郎: 両  
側副腎摘出術を施行した難治性  
クッシング病の一例, 第 24 回臨  
床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））  
平成 26 年度 分担研究報告書

1. GH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	肥塚直美	東京女子医科大学 医学部第二内科	教授
研究分担者	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 内科・臨床研究部	部長
研究分担者	山田正三	虎の門病院 間脳下垂体外科	副院長
研究分担者	横谷進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部	部長
研究分担者	有田和徳	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経外科学	教授
研究分担者	高野幸路	北里大学医学部 内分泌代謝内科学	准教授
研究分担者	高橋裕	神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病内分泌内科学	講師
研究分担者	大月道夫	大阪大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科	講師

研究要旨：GH 分泌異常症に関する研究として、先端巨大症および下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

早期診断に資するための診断基準を改訂し、治療による治癒基準判定における GH 濃度のカットオフ値を設定した。GHRP-2 負荷による中等度成人 GH 分泌不全症診断のカットオフ値の設定を行う。GH 分泌不全症に対する GH 補充の年齢・性別による投与量の相違について調査する。日本間脳下垂体腫瘍学会と連携して先端巨大症患者の悉皆疫学調査を計画し、症状や診断・治療

の実態を調査し、縦断的予後調査のデータベースを拡充する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

下垂体性 GH 分泌亢進症（先端巨大症・下垂体性巨人症）における診断基準：これまでのものと大きく変わらない。健常者に

における糖負荷試験時の GH 抑制の底値は 1  $\mu\text{g/L}$  未満と記載されていた。近年の GH 測定法の高感度化に対応するため、より厳しい基準である 0.4  $\mu\text{g/L}$  未満に変更する。これにあわせて寛解の基準も変更する。

下垂体性 GH 分泌亢進症の重症度分類案：軽症では 治療中の合併症があるものとする。ホルモン値に関して、～以上、～未満、に表現を統一する。

GH 分泌不全性低身長症における診断基準：脳腫瘍などの頭蓋内器質性疾患に基づく GH 分泌不全症では、低身長になる前に成長率低下が認められることから、患児の早期診断につながる。これまでの基準において、2 年以上にわたり成長率の低下があるとの規定では、その間に成長障害が進行してしまい、診断・治療が遅れる可能性がある。このため、成長速度の低下を 2 年以上にわたるか否かを問わず、の表現に変更する。参考所見として、診断基準には入れないが、これまでの手引きに入っていた項目を再掲する。注 1～7 についてもこれまでの手引きに入っていた項目を再掲する。附記として、小児期から青年～成人期への移行期医療の重要性を追記する。

成人 GH 分泌不全症における診断基準：主症候について、身体所見と検査所見とを分けて記載する。注 2 として、わが国から発信している脂肪肝、脂肪性肝炎や NASH について記載を追加して注意喚起する。附記として、診断は、原則として 18 歳以上とすることを記載する。

#### D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調

査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

#### E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・肥塚直美

1. Muraoka T, Hizuka N, Fukuda I, Ishikawa Y, Ichihara A. Mechanism of repression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by growth hormone in 3T3-L1 adipocytes.

- Endocr J, 61, 675-82, 2014,7.
2. Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A. Adult Growth Hormone Deficiency: Current Concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54, 599-605, 2014,7.
- 横谷進
1. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Chihara K, Iwamoto N, Seino Y. Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a Prospective Observational Study. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(3), 83-92, 2014,7.
  2. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*, 24(1), 15-25, 2015,1.
- 有田和徳
1. Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, Bohara M, Arimura H, Nishijima Y, Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocrine Journal*, 61(11), 1131-1136, 2014,11.
- 高橋裕
1. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y. A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocrine J*, 61(6), 641-644, 2014.
  2. Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Mori M, Hamada Y, Nishida M, Minami Y, Haraguchi R, Takahashi Y, Kitazawa S. Diabetic Osteopenia by Decreased  $\beta$ -Catenin Signaling Is Partly Induced by Epigenetic Derepression of sFRP-4 Gene. *PLoS One*, 9(7), e102797, 2014,7.
  3. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, Takahashi M, Takahashi Y. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*, 24(5), 174-179, 2014,10.
  4. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54(12), 943-957,



- 2014,12.
5. Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev*, 12(3), 290-293, 2015,3.
  6. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocrine J*, 62(1), 53-59, 2015,1.
  7. Takahashi Y. Clinical neuroendocrinology; Autoimmune hypophysitis: new developments. *Handbook of Clinical Neurology*, 124 , 417-422, 2014.
  8. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*, 18(3), 343-351, 2015,1.
  9. 高橋裕: 内分泌疾患 診断と治療の進歩: 先端巨大症 (総説) , 日本内科学会雑誌, 103 巻, 825-831, 2014.
  10. 高橋裕: 成人 GH 分泌不全症の新たな合併症: NAFLD/NASH, 成長・代謝, 5, 1-4, 2014.
  11. 高橋裕: 加齢と GH/IGF-I (総説) , 最新医学, 69 巻, 19-23, 2014.
  12. 高橋裕: 内分泌疾患と CKD GH/PRL, ホルモンと臨床, 61, 35-39, 2014.
  13. 高橋裕: 内分泌疾患診療における負荷試験: その目的, 実施から評価まで 成人成長ホルモン分泌不全症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39, 282-285, 2014.
- ・大月道夫
1. Goto Y, Kinoshita M, Oshino S, Arita H, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I, Yoshimine T, Saitoh Y. Gsp mutation in acromegaly and its influence on TRH-induced paradoxical GH response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(5), 714-719, 2014,5.
  2. Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery. *Endocr J*, 61(3), 231-237, 2014,5.
  3. Kitamura T, Otsuki M, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai K, Morita S, Kasayama S, Bando Y, Shimomura I, Koga M. Serum

albumin-adjusted glycated albumin is an adequate indicator of glycemic control in patients with Cushing's syndrome. Clin Biochem, 47(18), 279-282, 2014,12.

4. Tamada D, Otsuki M, Kitamura T, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I, Koga M. Effects of growth hormone excess on glycated albumin concentrations: Analysis in acromegalic patients. Clin Chim Acta, 2;440, 93-96, 2015,2.
5. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野悟, 大月道夫, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 日本内分泌学会雑誌, 90, Suppl. 25-27, 2014.

## 2. 学会発表

### ・肥塚直美

1. 肥塚直美, 島津章, 大磯ユタカ: 間脳下垂体疾患診療 Update: GH 分泌異常症を中心に クリニカルアワー5: 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

### ・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 山田正三: Cushing 病における海

綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月

2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

### ・横谷進

2. 横谷進: 成長ホルモン治療に関するガイドライン・手引きの大切なポイント, 第 610 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2014 年 6 月

### ・有田和徳

1. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H. Change of GH secretion in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
2. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, ( Arimura H ), ( Nishio Y ), Arita K. Characteristics of acromegalic patients by generation. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
3. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K. The effect of growth

- hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
4. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K, Arimura H, Nishio Y. Therapeutic effects in acromegalics according to the latest criteria. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014
  5. Habu M, Arita K, Fujio S, Tokimura H, Tominaga A, Kinoshita Y. Endocrinological function in nonfunctioning pituitary adenomas with predominantly exophytic growth. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
  6. Habu M, Oyoshi T, Hirano H, Arita K, Fujio S, Tokimura H. Outcome of craniopharyngioma surgery in children. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 先端巨大症の病態と新たなメカニズム (ランチョンセミナー), 第14回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 2014.
  2. 高橋裕、坂東弘教、山本雅昭、福岡秀規、井口元三: 多腺性自己免疫症候群に伴う下垂体炎と抗PIT-1抗体症候群のトピックス, 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014.
  3. 高橋裕: 新たな自己抗体病の発見「抗PIT-1抗体症候群」, 第57回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 京都, 2014.
  4. 高橋裕: トランジション期の肝臓におけるGHの大切な役割GH分泌不全症の新たな合併症NAFLD/NASH, 第48回小児内分泌学会学術集会, 静岡, 2014.
  5. 高橋裕: The Year 神経内分泌臨床編, 第41回日本神経内分泌学会学術集会, 2014.
  6. Takahashi Y. Oxidative stress, telomere, and cellular senescence: New pathophysiological insights in acromegaly. The 3rd Pituitary Expert Meeting in Asia, 2014.
  7. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Takahashi Y. Acromegaly is associated with a shortened telomere length. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
  8. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Bando H,

- Nisizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The effect of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in relatively lean Japanese patients. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
9. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The increased area under the growth hormone concentration-time curve during oral glucose tolerance test is associated with colorectal adenocarcinoma in acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
  10. Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Inoshita N, Ren NG, Melmed S, Yamada S, Takahashi Y. ErbB mediate ACTH suppression by canertinib in human pituitary corticotroph adenoma cells. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
  11. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I Ameliorates Hepatic Fibrosis in Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis and Cirrhosis By Inhibiting the Hepatic Stellate Cell Activity. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
  12. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I ameliorates hepatic fibrosis in mouse models of nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis via inhibiting the activity of hepatic stellate cells. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
- ・大月道夫
1. 大月道夫: 診断・治療に難渋した症例 セッション1 間脳・下垂体: 臨床 コメンテーター, 第23回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋, 2014
  2. 押野 悟, 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症の長期制御と脳・心合併症, 第24回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
  3. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断におけるTRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 第24回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
  4. 後藤雄子, 木下 学, 有田英之,

- 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
5. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマと非機能性下垂体腺腫による高プロラクチン血症の鑑別におけるプロラクチン基礎値の有用性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  6. 平井孝一, 北村哲宏, 向井康祐, 玉田大介, 田淵優希子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP-2 負荷試験の視床下部-下垂体-副腎系評価の有用性の検討-インスリン低血糖負荷試験との比較-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  7. 後藤雄子, 木下 学, 押野 悟, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討: 特に TRH 負荷 GH 奇異反応との関連性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  8. 玉田大介, 大月道夫, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎, 古賀正史: GH 過剰状態がグリコアルブミンに与える影響-先端巨大症による解析-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  9. 大月道夫, 玉田大介, 田淵優希子, 向井康祐, 北村哲宏, 森田真也, 笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者の空腹時血糖は低値を示す, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  10. 押野 悟, 後藤 雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症に合併する脳血管障害について, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
  11. 小幡佳也, 中田信輔, 黒田陽平, 木村武量, 坂本扶美枝, 平田 歩, 小澤純二, 北村哲宏, 西澤 均, 安田哲行, 大月道夫, 岩橋博見, 金藤秀明, 船橋 徹, 今川彰久, 下村伊一郎: 55 歳で診断された下垂体茎断裂症候群の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

## 資料 1. 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

### 先端巨大症の診断の手引き

#### I 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

#### II 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 75g 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）
- 3 MRI または CT で下垂体腺腫の所見を認める（注 4）

#### III 副症候および参考所見

- 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) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常（注 5）

（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  $0.4 \mu\text{g/L}$ （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 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（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-I 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時や、ごく稀に 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および破壊、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 1) 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 が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

#### [診断の基準]

確実例：I のいずれか、および II をみたすもの

#### 下垂体性巨人症の診断の手引き

##### I 主症候

###### 1) 著明な身長増加

発育期にあっては身長増加が著明で、最終身長は男子 185cm 以上、女子 175cm 以上であるか、そうなると予測されるもの (注)

###### 2) 先端巨大

発育期には必ずしも顕著ではない。

##### II 検査所見 先端巨大症に同じ

##### III 副症候 先端巨大症に同じ

##### IV 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

(注) 年間成長速度が標準値の 2.0SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。

#### [診断の基準]

確実例：I および II をみたすもの

但し、いずれの場合も IV (除外規定) をみたす必要がある

## GH 分泌過剰症

### <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  
臨床的活動性および合併症の進行を認める



## 資料 2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

### I 主症候

- 1 成長障害があること
  - ① 通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長（注 1）の  $-2.0$  SD 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（注 2）の  $-1.5$  SD 以下であること
  - ② 通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長（注 1）の  $-2.0$  SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたるか否かを問わず標準値（注 2）の  $-1.5$  SD 以下で経過していること
- 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（注 3）や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合

### II 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験（注 4）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（注 5, 注 6）：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、原則として負荷前および負荷後 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（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、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が  $16$  ng/ml 以下であること。

### III 参考所見

- 1 あき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（漿）IGF- I 値が正常値に比べ低値である。
- 4 骨年齢（注 7）が暦年齢の 80%以下である。

#### [判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候が I の 2 あるいは、I の 1②と 3 を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験におい

て検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候が I の 1①または 2 を満たし、かつ III の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たすもの。
2. 主症候が I の 1①を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目を満たすもの。
3. 主症候が I の 1②と 3 を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目以上を満たすもの。

[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。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種以上の分泌刺激試験における GH 頂値がすべて 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。
- 2 主症候が I の 2 または、I の 1②と 3 を満たし、かつ II 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。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「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。

軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注 8）

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、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）が認められ、それらにより視床下

部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

- (注4) 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5) 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、注意すること。
- ◇ 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）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
  - ◇ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注6) 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7) Tanner-Whitehouse-2 (TW2)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原法またはCASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。
- (注8) 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、下垂体性低身長また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 (-3 SD 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-I、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) を越えていても、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、とくに主症候が3を満たす重症例を中心に、その後に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。

### 資料 3. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

#### I 主症候および既往歴

- 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い、QOL が低下していることがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加などがある。
- 4 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、骨塩量減少、筋肉量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注 2）の増加などがある。
- 5 頭蓋内器質性疾患（注 3）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

#### II 内分泌検査所見

- 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、または GHRP-2 負荷試験を行い（注 4）、下記の値が得られること（注 5）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後 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 3 ng/ml 以下である（注 5、6）。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 9 ng/ml 以下であるとき、インスリン負荷における GH 頂値 1.8 ng/ml 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす（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。

#### III 参考所見

- 1 血清（漿）IGF-I 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注 7）。

#### [判定基準]

##### 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 分泌不全症の判定に用いられる（注 8）。