

- Caturegli, and Yutaka Oiso. Comparison of Human and Rat Pituitary Gland Substrates for the Detection of Serum Pituitary Antibodies in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis. ENDO 2015 (97th Annual Meeting of the Endocrine Society), 2015.
- ・高橋裕
 1. 高橋裕: GH, IGF-I とアンチエイジング (専門医教育プログラム), 第 15 回日本抗加齢医学会総会, 福岡, 2015.
 2. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念とその発症機序の解明 (臨床神経内分泌シンポジウム), 第 42 回日本神経内分泌学会, 宮城, 2015.
 3. 高橋裕: 下垂体前葉疾患診療のパールとピットフォール-症例から学ぶ-, 日本内分泌学会第 2 回生涯教育講習会, 2015.
 4. 高橋裕: 内分泌刺激試験の達人になろう (教育講演), 第 15 回日本内分泌学会九州支部学術集会, 2015.
 5. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明, 第 15 回日本内分泌学会四国支部学術集会, 2015.
 6. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明, 第 15 回日本内分泌学会東北支部学術集会, 2015.
 7. Takahashi Y. GH resistance under fasting conditions: the role of SIRT1 in endocrine adaptation. FASEB Scientific Research Conference, Colorado, 2015.
 8. Takahashi Y. The essential role of GH/IGF-I in liver. the 6th Annual European Meeting on the Management of Acromegaly, Istanbul, 2015.
 9. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. Factors associated with quality of life in Japanese patients with acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2015.
 10. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nisizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The association of serum IGF-I levels between micro- and macro-angiopathies in patients with type 2 diabetes. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2015.
 11. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Yoshida K, Takahashi M, Yamada S, Izawa M, Inoshita N, Ogawa W, Takahashi Y. Prevalence of AIP gene mutations in Japanese patients with sporadic acromegaly and the efficacy of cabergoline therapy. The 96th Annual Meeting of the

Endocrine Society, 2015.

12. Tanaka K, Taniguchi M, Nishihara M, Sasayama T, Takahashi Y, Kohmura E. A rapidly expanding immature teratoma originating from a neurohypophyseal germinoma. The 4th International CNS Germ Cell Tumor Symposium, 2015.
- ・田原重志
1. 田原重志, 服部裕次郎, 喜多村孝幸, 大山健一, 石井雄道, 野村竜太郎, 山王直子, 瓜生康浩, 寺本明, 森田明夫: 下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術後の低ナトリウム血症についての検討, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016 年 2 月
 2. 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, 寺本明, 森田明夫: ハイビジョンエンドアームを用いた内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の治療, 第 22 回日本神経内視鏡学会, 宮城, 2015 年 11 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: ACTH 産生下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術の治療成績, 一般社団法人日本脳神経外科学会第 74 回学術総会, 札幌, 2015 年 10 月
- ・大月道夫
1. 玉田大介, 北村哲宏, 押野悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 先端巨大症手術治療の骨代謝・骨密度への影響, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 2. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 村田雅彦, 押野悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 非機能性下垂体腺腫とプロラクチノーマの鑑別における PRL 基礎値及び GHRP2 負荷試験の有用性, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 3. 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, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 4. 押野悟, 木下学, 後藤雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 泉本修一, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 頭蓋咽頭腫の長期経過と機能予後, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 5. 齋藤洋一, 押野悟, 木下学, 後藤雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 井坂俊彦: 先端巨大症に対するランレオチドの治療経験 12 症例の検討, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 6. 田淵優希子, 福原淳範, 北村哲宏, 玉田大介, 向井康祐, 押野悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 森井英一, 下村伊一郎: Nur77 遺伝子発現量を用いたヒト ACTH 産生下垂体腺腫の新規分類の試み, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 7. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介,

- 北村哲宏, 村田雅彦, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 非機能性下垂体腺腫の腫瘍サイズによる下垂体機能予測の試み, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
8. 北村哲宏, 玉田大介, 押野 悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: GH の急激な変化による骨代謝・骨密度への影響-先端巨大症術前後での検討-, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
9. 大月道夫, 新谷光世, 石橋謙一, 北野昌彦, 大野恭裕, 加藤純子, 齋藤洋一, 笠山宗正, 大畑建治, 下村伊一郎: 下垂体疾患患者の QOL 向上への試み: 市民講座「知りたい下垂体の病気のこと」の開催とその評価, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
10. 後藤雄子, 押野 悟, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 治療抵抗性プロラクチン産生腫瘍(PRLoma)の臨床特性と治療戦略, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
11. 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: 新規クッシング症候群診断法: TSH 日内変動 (TSH ratio), 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
12. 高比康充, 奥野陽亮, 向井康祐, 宮下和幸, 北村哲宏, 小澤純二, 安田哲行, 大月道夫, 松岡孝昭, 今川彰久, 船橋 徹, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 深部静脈血栓症を合併したクッシング症候群の 3 例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
13. 仁科周平, 早川友朗, 北井宏美, 宇都佳彦, 森田真也, 佐藤文三, 住谷 哲, 立花 功, 笠山宗正, 北村哲宏, 大月道夫, 押野 悟, 齋藤洋一: 経蝶形骨洞手術施行 22 年後に急激な増悪を認めたクッシング病の 1 例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
14. 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, 番度行弘, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者においてアルブミン補正グリコアルブミンは血糖指標となり得る, 第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会, 京都, 2015
15. Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, Tabuchi Y, Onodera O, Okuno Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, Hamasaki T, Otsuki M and Shimomura I: New Strategy for Differential Diagnosis Between Non-Functional Pituitary Adenoma and Prolactinoma. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo, San Diego, USA, 2015
- 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 27 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	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 検査部	准教授
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	副院長
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	准教授
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、成人 GH 分泌不全症について、これまでの治療の問題点を挙げ、より適切な治療を可能とする治療の手引きへの改訂作業を行い、平成 26~27 年度改訂の治療の手引きを公表した。

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、これまでの治療の手引きを見直し、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。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）における治療の手引き：基本的な治療の流れはこれまでのものと大きく変わらない。健常者における糖負荷試験時の GH 抑制の底値を、近年の GH 測定法の高感度化に対応して $0.4 \mu\text{g/L}$ 未満に変更した。これにあわせて、治療法別の治療効果判定の基準や活動性の評価基準を変更し、治療方針の決定に関与しうる検査

の施行頻度について勧奨した。

GH 分泌不全性低身長症における治療の手引き：小児特定疾病に既に規定されており変更は加えなかった。成人 GH 分泌不全症における治療の手引き：これまでのものと大きな変更点はない。

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、日常診療に資する治療の手引きについて平成 26~27 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。

E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、成人 GH 分泌不全症に関して平成 26~27 年度に治療の手引きを改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・片上秀喜

1. Ohara N, Katakami H, Kamoi K. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Following Treatment for Cushing's Syndrome.

Internal Medicine, 55(4), 394, 2016,2.

2. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 松野彰, 山田正三: Cushing 病先端巨大症あるいは非機能性下垂体腺腫の手術症例における術野血あるいは海綿静脈洞血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH, SST と GH 濃度, ACTH RELATED PEPTIDES, 26, 14-16, 2015 年 10 月.
3. 鈴木 美菜子, 山上 啓子, 吉岡 茉依子, 薬師寺 洋介, 玉井 杏奈, 吉田 陽子, 上野 宏樹, 川崎 勲, 細井 雅之, 岩井 謙育, 片上 秀喜, 金本 巨哲: 大分子型 ACTH 産生下垂体腫瘍による subclinical Cushing 病の 1 例, 日本内分泌学会雑誌, 91(1), 257, 2015 年 4 月.

・山田正三

1. Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Ito J, Takeuchi Y. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study. Endocr J, 62(12), 1115-1125, 2015,12.

・有田和徳

1. Fujio S, Bunyamin J, Hirano H, Oyoshi T, Sadamura Y, Bohara M, Arita K. A novel bilateral approach for suprasellar arachnoid cysts: A case report. Pediatric Neurosurgery, 51(1), 30-34, 2016,1.

2. Habu M, Tokimura H, Hirano H, Yasuda S, Nagatomo Y, Iwai Y, Kawagishi J, Tatewaki K, Yunoue S, Campos F, Kinoshita Y, Shimatsu A, Teramoto A, Arita K. Pituitary metastases - Current practice in Japan - Journal of Neurosurgery. 123(4), 998-1007, 2015,10.
- ・高橋裕
1. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. Pituitary, 18(6), 876-883, 2015,12.
 2. Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C. Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases. J Dermatol, 42(11), 1094-1097, 2015,11.
 3. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, Takahashi Y. A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis. Pituitary, 18(5), 722-730, 2015,10.
 4. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence. PLoS One, 10(10), e0140189, 2015,10.
 5. Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, Iga M, Nakajima S, Nishimoto Y, Mukai M, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism. Eur J Endocrinol, 173(2), 247-256, 2015,8.
 6. Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, Takahashi Y, Kohmura E. Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion. Pituitary, 18(4), 518-524, 2015,8.
 7. 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.
8. 高橋裕: ホルモン測定系の問題と疾患 GH/IGF-I, ホルモンと臨床, 61, 43-47, 2015.
 9. 高橋裕: 新たな自己免疫病の発見「抗 PIT-1 抗体症候群」, 臨床病理, 4, 491-497, 2015.
 10. 高橋裕: 先端巨大症の QOL と生命予後, ホルモンと臨床, 63, 3-6, 2015.
 11. 高橋裕: 内分泌マスタークリニシャン, ホルモンと臨床, 62, 8-14, 2015.
- ・大月道夫
1. Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I. Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors. Endocr J, 63(1), 47-52, 2016,1.
 2. Tamada D, Kitamura T, Takahara M, Oshino S, Saitoh Y, Otsuki M, Shimomura I. Postoperative changes in bone metabolism and bone mineral density in Japanese patients with acromegaly: a 3-year prospective study. Endocr J, 62(11), 1031-1036, 2015,11.
 3. Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Clinical significance of fluctuations in thyroid hormones after surgery for Cushing's syndrome. Endocr J, 62(9), 805-810, 2015,9.
 4. 大月道夫: 治療 (糖質コルチコイド補充療法) 過剰糖質コルチコイド(GC)補充療法の弊害 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針, 日本内分泌学会雑誌, Vol.91, Suppl.46-47, 2015,9.
 5. 大月道夫、玉田大介、北村哲宏: コルチゾールに関係した SITSH, ACTH RELATED PEPTIDE, Vol.26, 62-63, 2015.
2. 学会発表
- ・片上秀喜
1. 周東佑樹, 服部奈緒美, 長尾元嗣, 原田太郎, 稲垣恭子, 福田いずみ, 近藤俊輔, 片上秀喜, 杉原仁: 糖尿病を契機に診断された膵神経内分泌癌による異所性 ACTH 症候群の 1 例, 神奈川, 2016 年 1 月
 2. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 福原紀章, 田原重志, 松野彰, 寺本明, 山田正三: 海綿静脈洞血あるいは下垂体手術野血中の視床下部ホルモン超高感度測定によるヒト視床下部機能評価の試み, 福島, 2016 年 2 月
 3. 片上秀喜, 藏城雅文, 河島淳司: 異所性 ACTH 症候群 (EAS) の二症例, 第 25 回間脳下垂体症例検討会, 東京, 2015 年 12 月
- ・横谷進
1. 横谷進: 小児期発症内分泌疾患の成人期医療へのトランジション, 日本内分泌学会第 25 回臨床

内分泌代謝 Update, 東京, 2015
年 11 月

2. 横谷進: 生涯を通じた適切な栄養とホルモン ~はじめに~, 第 25 回臨床内分泌代謝 Update (市民公開講座), 東京国際フォーラム, 2015 年 11 月
- ・有田和徳
1. Fujio S, Arimura H, Habu M, Hirano H, Bohara M, Arita K. Quality of life in patients with acromegaly. The 14th International Pituitary Congress, 2015.
 2. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Bohara M, Arita K. Can GH replacement therapy improve renal function in patients with GH deficiency? The 14th International Pituitary Congress, 2015.
- ・高橋裕
1. 高橋裕: GH, IGF-I とアンチエイジング(専門医教育プログラム), 第 15 回日本抗加齢医学会総会, 福岡, 2015.
 2. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念とその発症機序の解明(臨床神経内分泌シンポジウム), 第 42 回日本神経内分泌学会, 宮城, 2015.
 3. 高橋裕: 下垂体前葉疾患診療のパールとピットフォール-症例から学ぶ-, 日本内分泌学会第 2 回生涯教育講習会, 2015.
 4. 高橋裕: 内分泌刺激試験の達人になろう(教育講演), 第 15 回日本内分泌学会九州支部学術集会, 2015.
 5. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明, 第 15 回日本内分泌学会四国支部学術集会, 2015.
 6. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明, 第 15 回日本内分泌学会東北支部学術集会, 2015.
 7. Takahashi Y. GH resistance under fasting conditions: the role of SIRT1 in endocrine adaptation. FASEB Scientific Research Conference, Colorado, 2015.
 8. Takahashi Y. The essential role of GH/IGF-I in liver. the 6th Annual European Meeting on the Management of Acromegaly, Istanbul, 2015.
 9. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. Factors associated with quality of life in Japanese patients with acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2015.
 10. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nisizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The association of serum IGF-I levels between micro- and macro-

angiopathies in patients with type 2 diabetes. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2015.

11. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Yoshida K, Takahashi M, Yamada S, Izawa M, Inoshita N, Ogawa W, Takahashi Y. Prevalence of AIP gene mutations in Japanese patients with sporadic acromegaly and the efficacy of cabergoline therapy. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2015.
- ・大月道夫
1. 玉田大介, 北村哲宏, 押野悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 先端巨大症手術治療の骨代謝・骨密度への影響, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 2. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 村田雅彦, 押野悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 非機能性下垂体腺腫とプロラクチノーマの鑑別における PRL 基礎値及び GHRP2 負荷試験の有用性, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 3. 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, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 4. 押野悟, 木下学, 後藤雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 泉本修一, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 頭蓋咽頭腫の長期経過と機能予後, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 5. 齋藤洋一, 押野悟, 木下学, 後藤雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 井坂俊彦: 先端巨大症に対するランレオチドの治療経験 12 症例の検討, 第 25 回間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015
 6. 田淵優希子, 福原淳範, 北村哲宏, 玉田大介, 向井康祐, 押野悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 森井英一, 下村伊一郎: Nur77 遺伝子発現量を用いたヒト ACTH 産生下垂体腺腫の新規分類の試み, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 7. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 村田雅彦, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 非機能性下垂体腺腫の腫瘍サイズによる下垂体機能予測の試み, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 8. 北村哲宏, 玉田大介, 押野悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: GH の急激な変化による骨代謝・骨密度への影響-先端巨大症術前後での検討-, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 9. 大月道夫, 新谷光世, 石橋謙一, 北野昌彦, 大野恭裕, 加藤純子, 齋藤洋一, 笠山宗正, 大畑建治, 下村伊一郎: 下垂体疾患患者の QOL 向上への試み: 市民講座「知りたい下垂体の病気のこと」

- の開催とその評価, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
10. 後藤雄子, 押野 悟, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 治療抵抗性プロラクチン産生腫瘍(PRLoma)の臨床特性と治療戦略, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 11. 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 : 新規クッシング症候群診断法: TSH 日内変動 (TSH ratio), 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 12. 高比康充, 奥野陽亮, 向井康祐, 宮下和幸, 北村哲宏, 小澤純二, 安田哲行, 大月道夫, 松岡孝昭, 今川彰久, 船橋 徹, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 深部静脈血栓症を合併したクッシング症候群の 3 例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 13. 仁科周平, 早川友朗, 北井宏美, 宇都佳彦, 森田真也, 佐藤文三, 住谷 哲, 立花 功, 笠山宗正, 北村哲宏, 大月道夫, 押野 悟, 齋藤洋一: 経蝶形骨洞手術施行 22 年後に急激な増悪を認めたクッシング病の 1 例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015
 14. 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, 番度行弘, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者においてアルブミン補正グリコアルブミンは血糖指標となり得る, 第 52 回日本糖尿病学会近畿地方会, 京都, 2015
 15. Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, Tabuchi Y, Onodera O, Okuno Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, Hamasaki T, Otsuki M and Shimomura I: New Strategy for Differential Diagnosis Between Non-Functional Pituitary Adenoma and Prolactinoma. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo, San Diego, USA, 2015
- 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治療の手引き

I 治療の目的

原因が下垂体腫瘍による場合には、まず腫瘍自身の除去(或いは退縮)および腫瘍による周辺正常組織への圧迫を取り除くことによって、GH分泌過剰に起因する症候の是正と合併症の罹病率減少を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに腫瘍周辺正常組織の障害を軽減する。また、分泌障害に陥った下垂体ホルモンに対してホルモン補充療法を行う。

II 治療の種類

1 GH分泌過剰の改善：手術療法、薬物療法、放射線療法がある。

1) 手術療法

治療の第一選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(TSS)である。合併症などで手術の危険性が高い場合は、薬物療法、放射線療法を行う。術前のソマトスタチン誘導体投与により腫瘍縮小が期待されることがある。

2) 薬物療法

手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。

a ソマトスタチン誘導体 注射

酢酸オクトレオチド皮下注製剤は、1日当たり 100-300 μ g、2-3回に分けて皮下投与する。注入ポンプを用いた連続皮下投与も有効である。

酢酸オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回、10-40mg)を臀部筋肉内注射する。

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤は、4週間に1回、60-120mgを臀部深部皮下注射する。

b GH受容体拮抗剤 注射

1日1回ペグビソマント 10-30mgを皮下注射する。

c ドパミン作動薬 経口投与

メシル酸ブロモクリプチンを1日当たり 2.5-15mg、2-3回に分けて食直後に経口投与する。

カベルゴリンも有効であるとの報告がある(但し、保険適応は高プロラクチン血症下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)であり、1回1mgを上限とし週に1回就寝前に経口投与する。先端巨大症で有効であるとする報告では週に2回以上でさらに多い投与量が使用されている)。カベルゴリンを中等量以上用いる際には、心臓弁膜症発症のリスクに関する説明と定期的な心エコーが望ましい。

単独の薬物療法でコントロールが不良の場合には併用療法についても検討する。

3) 放射線療法

手術後寛解に至らず、薬物療法により効果が不十分な場合で、外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合(注)、あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療(ガンマナイフ、サイバーナイフなど)を第一選択とする。

(注) 外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術を考慮する。

2 補充療法

尿崩症や下垂体前葉機能低下症を伴う場合には、それぞれに応じた薬剤による補充を行う(尿崩症および下垂体機能低下症の項:参照)。

3 合併症に対する治療

以下のような合併症を伴い予後に影響することが多いので積極的に評価を行い適切に治療する。

糖尿病、高血圧症、高脂血症、心疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍(特に大腸癌、甲状腺癌)

4 治療効果の判定

治療効果の判定はまず血中 IGF-1 が年齢・性別基準範囲内となったか否か(注1)で判定し(IGF-1 正常化、非正常化)、治療法によってブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値の値とともに判定する。

手術の治癒基準(注2)

1. 寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、かつブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が $0.4 \mu\text{g/L}$ 未満(注3)である。臨床的活動性を示す症候(注4)がない。

2. 部分寛解

1 および 3 のいずれにも
該当しないもの

3. 非寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超え、かつブドウ糖 75g 経口投与後抑制された血中 GH 底値が $0.4 \mu\text{g/L}$ 以上である。臨床的活動性を示す症候がある。

薬物治療のコントロール基準

1. コントロール良好

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、臨床的活動性を示す症候がない。

3. コントロール不良

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超え、臨床的活動性を示す症候がある。

放射線治療のコントロール基準

手術の基準に準ずる。

(注1) 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-1 値は低値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

(注2) 術後すぐには IGF-I は正常化しないことがあるので、IGF-I の判定は術後 3～6 か月で行う。

(注3) 寛解のカットオフ値は便宜的に $0.4 \mu\text{g/L}$ (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) に設定する。

(注4) 頭痛(本症に起因すると思われる頭痛(発症時期、頑固さ、酢酸オクトレオチド著効などから判断する)を指す。典型的な血管性頭痛(偏頭痛)や筋緊張性頭痛は除く)、発汗過多、感覚異常(手根管症候群を含む)、関節痛のうち 2 つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

5 治療指針

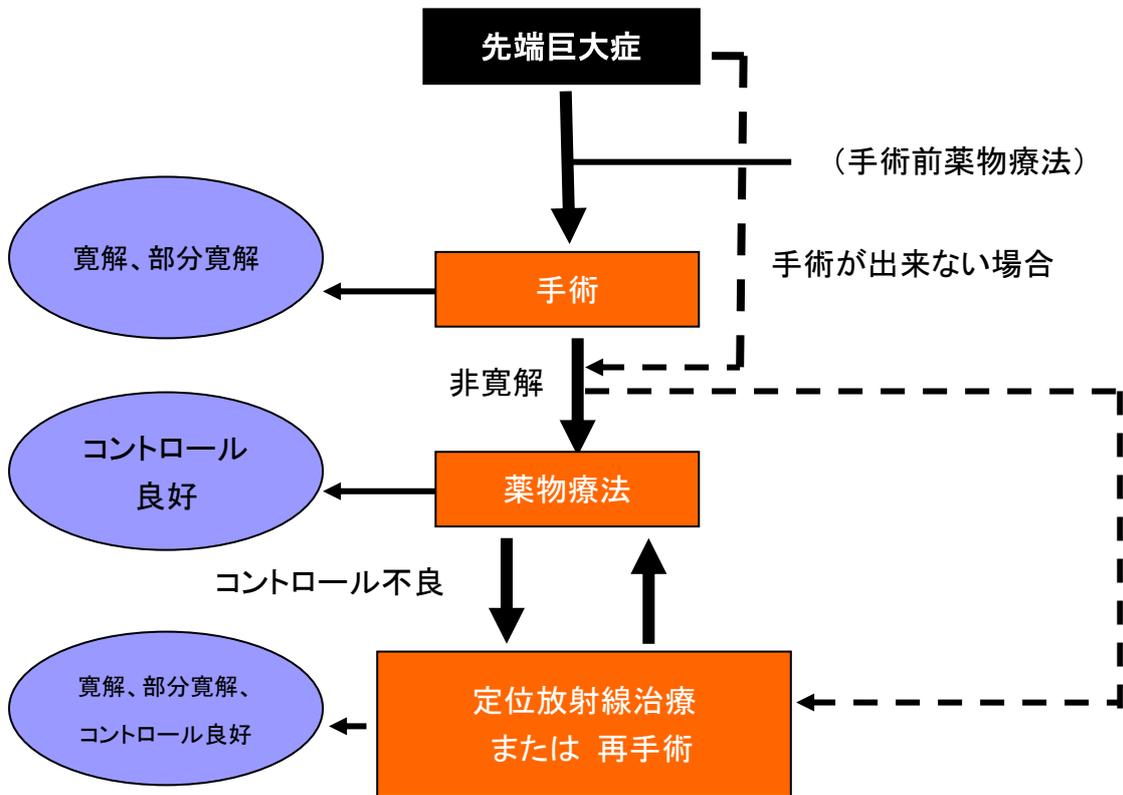
1 寛解の場合、定期的(1 年以後は 6 か月～1 年ごとに)経過を観察する。

2 部分寛解ならびにコントロール良好の場合、定期的に観察し(注)、治療効果を再判定する。合併症などを評価して、経過を観察、または治療法の変更・追加を考慮する。

3 非寛解ならびにコントロール不良の場合、合併症などを評価して、治療法の変更・追加を考慮する。

(注) 血中 IGF-1, GH 値は手術・放射線治療の場合は術後 3 年間は、3 ヶ月ごと、それ以降は 6～12 か月毎に測定する。疑わしいときはブドウ糖負荷試験を行い、MRI で残存腫瘍や再発腫瘍を探索する。薬物治療の場合は 1～3 か月ごとに検査する。

(附) 治療の流れ図



年齢、活動性、合併症の程度、腫瘍の大きさと位置、治療の持続性、費用対効果、副作用などを十分に考慮した上で、個々の症例に応じた治療を選択する。

資料 2. 成人成長ホルモン分泌不全症の治療の手引き

I 治療の基本

GH だけでなく、他の欠乏しているホルモンの補充療法が必要である。

治療の目的は、GH 分泌不全に起因すると考えられる易疲労感、スタミナ低下、集中力低下などの自覚症状を含めて生活の質(QOL)を改善し、体脂肪量の増加、除脂肪体重の減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を是正することである。GH 治療の適応に関して、成人 GH 分泌不全症と診断された患者のうち重症成人 GH 分泌不全症の診断基準を満たした患者を当面の対象とする。中等度成人 GH 分泌不全症患者に対する GH 治療の適応については今後の検討課題である。また小児期発症 GH 分泌不全症のうち一部が成人 GH 分泌不全症に移行するが、トランジション期に適切に診断し GH 治療を継続することが重要である。一般的に GH 治療においては、糖尿病患者、悪性腫瘍のある患者や妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌とされている。

II GH 治療の実際

毎日就寝前に GH を皮下注射する。GH 投与は少量 ($3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) から開始し、臨床症状、血中 IGF-1 値をみながら 4 週間単位で増量し、副作用がみられず且つ血中 IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内に保たれるように適宜増減する。GH 投与上限量は $1\text{mg}/\text{日}$ とする。GH に対する反応性には個人差が大きいことから、 kg 体重当たりで調整するより個体当たりで調整する方が良いとする意見もある。

有害事象として GH の体液貯留作用に関連する手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられるが、その多くは治療継続中に消失する。

治療経過中、定期的に血中 IGF-1 値を測定し、年齢・性別基準範囲内であることを確認する(注1)。体組成の改善、代謝障害の是正、QOL の改善など GH 治療の臨床効果を評価する。

(注1): 血中 IGF-1 の測定は GH 投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回を目安とする。

III 他のホルモンとの相互作用

GH 補充療法を開始した際に他のホルモンとの相互作用があるので注意が必要である。

1. 甲状腺ホルモン

GH 投与により中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4 補充量の増加をきたすことがある。

2. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモン投与量が増加することがある。

3. エストロゲン

経口エストロゲン製剤では肝での IGF-I 産生を抑制するので貼付型エストロゲン製剤に比べて同一効果を得るのに高用量の GH が必要である。

4. テストステロン

GH がテストステロンの作用を増強させ、特に治療初期に体液貯留作用増強することがある。

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 27 年度 分担研究報告書

2. ACTH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 検査部	准教授
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	柳瀬敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教授
研究分担者	沖隆	浜松医科大学 地域家庭医療学	特任教授
研究分担者	岩崎泰正	高知大学教育研究部 医療学系臨床医学部門 (高知大学保健管理センター)	教授
研究分担者	菅原明	東北大学大学院 医学系研究科 分子内分泌学分野	教授
研究分担者	蔭山和則	弘前大学医学部附属病院 内分泌内科	講師

研究要旨：ACTH 分泌異常症に関する研究として、クッシング病、ACTH 分泌不全症について、これまでの治療の問題点を挙げ、より適切な治療を可能とする治療の手引きへの改訂作業を行い、平成 26~27 年度改訂の治療の手引きを公表した。

(倫理面への配慮)

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、これまでの治療の手引きを見直し、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

クッシング病、クッシング症候群におけるデキサメタゾン投与量の相違とスクリーニング基準の国際化に向けた統一化を検討する。このため、厚労省副腎班と連携して統一化に向けた臨床研究を実施する。国内におけるクッシング病の治療成績を検討し、推奨する治療方針を提案する。

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

クッシング病の治療の手引き：クッシング病は治療しなければ、心血管疾患、脳血管疾患、重症感染症、骨折などの合併症のため、致命的となる疾患であり、高コルチゾール血症を速やかに是正することで、生命予後および QOL が改善できる。手術療

法、薬物療法、放射線療法があるが、薬物では ACTH 抑制またはコルチゾール抑制療法が用いられる。

ACTH 分泌低下症の治療の手引き：治療の基本は副腎皮質ホルモンによる補充療法であり、治療の実際を示した。患者には副腎不全カードの携帯を勧める。

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、日常診療に資する治療の手引きについて平成 26~27 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。

E. 結論

クッシング病および ACTH 分泌低下症に関して平成 26~27 年度に治療の手引きを改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・片上秀喜

1. Ohara N, Katakami H, Kamoi K. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Following Treatment for Cushing's Syndrome.

Internal Medicine, 55(4), 394, 2016,2.

2. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 松野彰, 山田正三: Cushing 病先端巨大症あるいは非機能性下垂体腺腫の手術症例における術野血あるいは海綿静脈洞血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH, SST と GH 濃度, ACTH RELATED PEPTIDES, 26, 14-16, 2015 年 10 月.
3. 鈴木 美菜子, 山上 啓子, 吉岡 茉依子, 薬師寺 洋介, 玉井 杏奈, 吉田 陽子, 上野 宏樹, 川崎 勲, 細井 雅之, 岩井 謙育, 片上 秀喜, 金本 巨哲: 大分子型 ACTH 産生下垂体腫瘍による subclinical Cushing 病の 1 例, 日本内分泌学会雑誌, 91(1), 257, 2015 年 4 月.

・山田正三

1. Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Ito J, Takeuchi Y. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study. Endocr J, 62(12), 1115-1125, 2015,12.

・柳瀬敏彦

1. Terawaki Y, Murase K, Motonaga R, Tanabe M, Nomiyama T, Shakado S, Mizoguchi M, Sakisaka S, Yanase T. A Probable Case of Burn-out NASH Caused by Panhypopituitarism Secondary to

- Craniopharyngioma. Fukuoka Igaku Zasshi., 107(3), 53-61, 2016,3.
2. 柳瀬 敏彦, 笠山 宗正, 岩崎 泰正, 宗 友厚, 菅原 明, 沖 隆, 長谷川 奉延, 中川 祐一, 宮村 信博, 清水 力, 方波見 卓行, 田島 敏広, 野村 政壽, 大月 道夫, 棚橋 祐典, 田邊 真紀人, 明比 祐子, 高柳 涼一, 成瀬 光栄, 西川 哲男, 笹野 公伸, 勝又 規行, 柴田 洋孝, 山田 正信, 武田 仁勇, 曾根 正勝, 三宅 吉博, 佐藤 文俊, 上芝 元, 日本内分泌学会, 日本小児内分泌学会, 日本ステロイドホルモン学会, 厚生労働科学研究費補助金政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班, 「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」作成委員会: 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針, 日本内分泌学会雑誌, 91, 1-78, 2015.
- ・ 沖隆
1. 沖隆: 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第10章)代謝・内分泌 下垂体後葉機能異常(CDI・SIADH), 内科, 115 巻 6 号, 1344-1346, 2015 年 6 月.
 2. 柿沢 圭, 大川 雄, 大石 敏, 山下 美, 佐々木 茂, 佐橋 徹, 遠山 和, 沖隆: エクルーシス試薬コルチゾール II を用いた血中コルチゾール測定の基礎的検討, 医学と薬学, Vol.73, 71-76, 2015 年.
3. Kageyama K, Sugiyama A, Murasawa S, Asari Y, Niioka K, Oki Y, Daimon M. Aphidicolin inhibits cell proliferation via the p53-GADD45beta pathway in AtT-20 cells. *Endocr J*, 62(7), 645-654, 2015.
- ・ 岩崎泰正
1. Nakada Y, Kageyama K, Sugiyama A, Desaki R, Takayasu S, Niioka K, Murasawa S, Ishigame N, Asari Y, Iwasaki Y, Daimon M. Inhibitory effects of trichostatin A on adrenocorticotrophic hormone production and proliferation of corticotroph tumor AtT-20 cells. *Endocr J*, 62(12), 1083-1090, 2015,12.
 2. Saito-Hakoda A, Uruno A, Yokoyama A, Shimizu K, Parvin R, Kudo M, Saito-Ito T, Sato I, Kogure N, Suzuki D, Shimada H, Yoshikawa T, Fujiwara I, Kagechika H, Iwasaki Y, Kure S, Ito S, Sugawara A. Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression. *PLoS One*, 10(12), e0141960, 2015,12.
 3. Okawa T, Yoshida M, Usui T, Kudou T, Iwasaki Y, Fukuoka K, Takahashi N, Uehara Y, Oiso Y. A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism,