

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

中枢性思春期早発症、ゴナドトロピン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

・ 峯岸敬

1. Takayama Y, Matsumura N, Nobusawa S, Ikota H, Minegishi T, Yokoo H. Immunophenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma. *Virchows Arch*, 468(3), 337-343, 2016,3.
2. Nishimura T, Nakamura K, Yamashita S, Ikeda S, Kigure K, Minegishi T. Effect of the molecular targeted drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of epidermal growth factor receptor. *BMC*

Cancer, 15(1), 957, 2015,12.

3. Oike T, Ohno T, Noda SE, Murata T, Hirakawa T, Hirato J, Furuya M, Sato H, Hirota Y, Minegishi T, Nakano T. Leptomeningeal metastasis of uterine cervical cancer 17 years after primary tumor treatment. *Clin Case Rep*, 4(1), 54-61, 2015,11.
4. Nakao K, Kishi H, Imai F, Suwa H, Hirakawa T, Minegishi T. TNF-alpha Suppressed FSH-Induced LH Receptor Expression Through Transcriptional Regulation in Rat Granulosa Cells. *Endocrinology*, 156(9), 3192-3202, 2015,9.
5. Kaira K, Nakamura K, Hirakawa T, Imai H, Tominaga H, Oriuchi N, Nagamori S, Kanai Y, Tsukamoto N, Oyama T, Asao T, Minegishi T. Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in patients with ovarian tumors. *Am J Transl Res*, 7(6), 1161-1171, 2015,6.

・ 清水力

1. 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.

2. 学会発表

・横谷進

1. 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

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9. 中枢性思春期早発症の治療の手引き

I. 治療の目的

本症の内科的治療目的としては、二次性徴を消退させて心理社会的問題の改善をはかるとともに、成人身長を正常化することにある。

II. 治療方針

germinoma、hCG 産生腫瘍のときは、腫瘍に対する治療を優先する。hamartoma の場合には、腫瘍のmass による障害がない場合には、手術せずに、LHRH アナログによる内科的治療を行う。

III. 治療の実際

1. LHRH アナログの投与量・投与方法

LHRH アナログの中枢性思春期早発症の治療薬としては、buserelin acetate（スプレキユア）の点鼻液・注射液と、leuprolide acetate をマイクロカプセル化して徐放剤としたsuper-long acting のリュープリンがある。

リュープリンの投与量は、原則として4週に1回30 μ g/kg を皮下注射する。多くの例は、ゴナドトロピン、性ホルモンの低下、二次性徴の進行停止または消退など十分な効果がみられる。しかし、臨床症状やゴナドトロピン、性ステロイドホルモンなどの値より、効果が不十分と考えられたときは、120 μ g/kg まで増量できる。また、成人身長に対する効果は治療中の成長率に依存しており、成長率は高用量でより強く抑制されるため、必要最小限を用いることが望ましい。

リュープリンは、初回投与直後は、ゴナドトロピン分泌促進作用を示すが、その後は分泌を抑制し、治療開始後早期より二次性徴の進行停止や消退が認められる。長期投与の報告でも、多くの例で臨床症状の消退、または進行停止が認められる。

スプレキユアによる治療は点鼻法で、1回の噴霧量150 μ g を両方の鼻腔にする計300 μ gの投与を、1日3～6回（900～1,800 μ g）行う。通常点鼻法で開始し、効果が不十分な時に皮下注法に切り替える。しかし、点鼻法は、1日3回の点鼻では十分なゴナドトロピン抑制が得られないことが多く、実際の临床上1日4回以上の点鼻が必要である。

2. LHRH アナログ治療の副作用

副作用としては、女児で既に性成熟がTannerⅢ～Ⅳ度まで進行している場合には、初回投与後1週間前後に性器出血がおりやすい。これはLHRH アナログの初期の分泌刺激作用であるので、起こる可能性があることを、患児および保護者に説明しておく必要がある。またまれに、やはり初期の刺激作用により、卵胞嚢法の腫大が認められることもある。注射により発疹、硬結がみられることがある。

3. 治療の中止時期と中止後の性腺機能

いつ治療を中止するかについては、まだ統一的な見解が得られていない。欧米では、心理的問題を重視するため、思春期年齢に達したら中止することが多いが、成人身長予後はあまり改善していない。わが国は、なるべく成人身長を正常化しようとするため治療期間は長くなる傾向がある。治療を中止した後の身長の伸びは、骨年齢により異なるが、一般に女子で骨年齢が13歳前後に達していたらあまり伸びは期待できない。最終身長や、治療を長期間続けることの心理社会的影響や骨密度を考慮しながら、個々の症例で、患者とよく相談しながら治療中止時期を決める必要がある。

LHRH アナログ製剤による治療終了後の性腺機能回復はおおむね良好で、女兒の場合治療前に性器出血のあった症例では3～6ヶ月以内にほぼ全例で月経の再来を見ている。しかし、治療前に性器出血の見られていなかった例では、初経までに1～2年はかかる。治療終了後の妊孕性回復については、まだ長期的な経過観察が必要である。

資料10. ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

治療の目的は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得である。二次性徴の発現・成熟は性ステロイド補償療法で可能である。妊孕性獲得のための絶対確実な方法は確立していない。精子形成のために一番期待される方法は、hCG-rFSH (hMG)療法である。

二次性徴の早期発現には、テストステロン補償療法が効果的である。一般的には、まずテストステロン投与によって二次性徴を発現・成熟させ、挙児の希望がある時にhCG-rFSH (hMG)療法に切り替える。

II. 治療の実際

1. テストステロン療法：小児期からの治療は下記の順序で進める。

1) エナント酸テストステロン（デポ剤）

50～75mg/回を4週間毎に筋注する。6ヶ月～1年続ける。

2) エナント酸テストステロン（デポ剤）

100～125mg/回を3～4週間毎に筋注する。数年間続ける。

3) 成人量エナント酸テストステロン（デポ剤）

125mg/回を2～3週毎に筋注または250mg/回を3～4週毎に筋注する。

2. hCG-hMG (FSH) 療法：下記の1)、2)を併用する。小児期からの初期治療は、より少量で開始してもよい。

1) hCG製剤：1,500-3,000単位/回、週2回筋注する。

2) 遺伝子組み換え型FSH製剤：75-150単位/回、週2回皮下注射する。または、hMG製剤：75-150単位/回、週2回筋注する。

hCG-rFSH療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値は300ng/dlを越える。血清テストステロンの反応を基にしてゴナドトロピン(hCG)投与量を増減する(最高5,000単位/回)。rFSH(hMG)製剤は通常75単位で開始する。3年の治療期間で、75%の症例に精子形成が認められる。テストステロンが上昇しても精子形成がない時は、150単位まで増やす。それでも効果がない時は、投与回数を週3回まで増やす。

Ⅲ. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時（男子は平均11.5歳）にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン療法、hCG-rFSH療法などの性腺ホルモン補充療法は、一般的に急速な二次性徴の成熟を促す。性腺ホルモン補充療法により一過性に成長促進効果が得られるが、骨端線を閉鎖させるので一定期間後には成長は停止する。性腺ホルモン補充療法を開始してから成長が停止するまでどれだけ伸びるかは、性腺ホルモン補充療法の開始時の骨年齢による。男子で骨年齢13.7～14歳頃に性腺ホルモン補充療法を開始すると、成人身長到達までに5～6 cmの伸びが期待できる。

成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療

成人女性のゴナドトロピン分泌低下症の治療に際しては、患者の挙児希望の有無と疾患の重症度を十分検索し、その結果に基づいて適切な治療法を選択すべきである。無月経の重症度の診断では、まずゲスターゲンテストを行い、消退出血が認められたら第1度無月経、出血が認められずかつエストロゲン-ゲスターゲンテストで初めて出血陽性なら第2度無月経と診断する。エストロゲン-ゲスターゲンテストで出血が認められなければ子宮性無月経であり本疾患と区別する。

I. 挙児希望がない場合

挙児希望がない例では排卵誘発を図る必要はない。性ステロイドホルモンの補充が治療の中心になる。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、黄体ホルモン剤のみを投与する(ホルムストローム療法)。第2度無月経ではエストロゲン剤およびプロゲストーゲン剤を併用投与する(カウフマン療法)。月経不順に対する性ホルモン剤による補充療法は、排卵を起こさないが、若年者では性器や乳房の発育を促し、高年者では子宮内膜増殖症の予防や骨量の維持などの効果がある。周期的な子宮出血があるので精神的にも好影響がある。

1. ホルムストローム療法

月経周期の後半期に10日程度、プロゲストーゲン製剤を2~10mg/日経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

2. カウフマン療法

月経周期の前半期(10日間程度)、エストロゲン製剤(0.625~1.25mg/日)のみを経口投与し、引き続き後半期(10日間程度)にエストロゲン剤に加えてプロゲストーゲン剤を2~10mg/日程度併用経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

II. 挙児希望がある場合

挙児希望がある場合は、妊娠を図るために排卵誘発を行う。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、まずクロミフェン療法を行う。第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行うのが一般的である。

1. クロミフェン療法

クロミフェンは月経周期や消退出血の5日目から50~200mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後7日前後に起こることが多い。

2. ゴナドトロピン療法

ゴナドトロピン療法は中枢性排卵障害に対して最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巢過剰刺激症候群(Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS)などの発生頻度が高いので、細心の注意が必要である。最近では排卵誘発に際して、卵巢過剰刺激症候群を引き起こす可能性が考えられる場合は治療を中断する方向にある。

消退出血あるいは月経周期の4～6日目からhMG製剤(遺伝子組み換え型FSH製剤を含むFSH製剤)を1日50～225単位、連日皮下または筋肉内注射する。卵胞が成熟したらhCGを5,000～10,000単位投与して排卵を誘起する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。投与中は卵胞発育モニタリングを実施して卵胞成熟の判定を行い、hCG投与の時期を決定する。

ゴナドトロピン療法では通常同一量を連日投与するのが一般的であるが、副作用軽減を目的として1)漸増法 2)少量長期投与方法などの方法が試みられる。

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

6. TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	山田正信	群馬大学大学院 医学研究科 病態制御内科学	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
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	准教授

研究要旨：TSH 分泌異常症に関する研究として、TSH 産生腫瘍、TSH 分泌低下症について、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

TSH 産生腫瘍に関する実態調査を計画し、臨床疫学情報を用いて診断・治療ガイドラインに反映させる。下垂体手術例における中枢性 TSH 分泌不全症を検討する。

（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

TSH 産生腫瘍の治療の手引き：多く

は、大きな線維化の強い腫瘍として発見され、海綿静脈洞に浸潤し、視神経を圧迫しているものもあるため、主に外科的に経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術が行われる。薬物療法で保険適応はないが、ソマトスタチンアナログ製剤の有効性が期待される。

TSH 分泌低下症の治療の手引き：治療の基本は甲状腺ホルモンの補充療法であり、治療の実際を示した。サイロキシンによる補充では血中遊離 T4 値を正常上限近くに維持するとよい。

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

TSH 産生腫瘍および TSH 分泌低下症に関して平成 26～27 年度に治療の手引きを作成および改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・山田正信

1. Sawada Y, Ishii S, Koga Y, Tomizawa T, Matsui A, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Shimizu H, Hirato J, Yamada M. Reversible Hypopituitarism Associated with Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Case Report of Successful Immunochemotherapy. *Tohoku J Exp Med*, 238(3), 197-203, 2016,3.

・大月道夫

1. 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.
2. 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.

・清水力

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.

2. 学会発表

・山田正信

1. 松本俊一, 山田正信: 下垂体細胞株を用いた下垂体 Tshb 遺伝子における概日リズム発現制御の解明, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
2. 高見澤哲也, 山田正信: マウス胎児由来視床下部神経細胞株を用いた TRH 遺伝子の甲状腺ホルモンによる negative feedback 機構の解析, 第 58 回日本甲状腺学会学術総会, 福島, 2015 年 11 月.

・大月道夫

1. 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

2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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 11. 下垂体 TSH 産生腫瘍の治療の手引き

多くの症例が大きな線維化の強い腫瘍として発見され、海綿静脈洞や内頸動脈浸潤し、視神経を圧迫しているものも多い。従って、主に外科的に経蝶形骨洞垂体腺腫摘出術が行われている。その手術成績は従来不良と考えられて来たが、近年早期診断が可能となり、その手術成績の向上が報告されだしている。

手術を希望しないあるいはできない症例では、ガンマナイフ治療も行われているが、その有効性については今後の長期成績が待たれるところである。

プロラクチンとの混合腫瘍には、ブロモクリプチンやカベルゴリンなどのドーパミン作動薬の効果があつた症例が報告されている。

甲状腺中毒症や血清 T S H は、保険適応はないがソマトスタチンアナログ製剤によく反応し正常化する症例が多い。約 50% の症例で腫瘍の縮小が、約 75% の症例で視野障害の改善が報告されている。今後、ファーストラインの治療としてのソマトスタチンアナログ製剤の長期的なエビデンスが必要である。

周術期に甲状腺クリーゼを発症した症例も報告されており、術前の甲状腺機能の正常化は必要である。また、続発性の副腎機能低下症例に適切な副腎皮質ホルモン製剤の補充も必要である。

手術後の治療効果の判定には、甲状腺ホルモンの正常化や術後の一時的な T S H の測定感度以下への低下などが用いられているが、術前から T S H が基準値内の症例では TSH は指標とならない。

大きな浸潤性の強い腫瘍が多いため再発例もみられ、術後も注意深い経過観察が必要である

資料12. TSH分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

甲状腺ホルモンによる補充療法。

II. 治療の実際

特別な理由がない場合は甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシナトリウム、T4製剤）を経口投与する。投与量は血中free T4濃度が正常上限を示す量とする。血中TSH濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量（12.5～25 μ g、分1）から開始し、最初は1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（～2.5 μ g/kg、分1）とする。副腎不全を合併する場合には、副腎皮質ホルモン治療を開始後に甲状腺ホルモン製剤を投与する。狭心症、心筋梗塞、不整脈を有する症例の治療に際しては、これらの疾患を増悪させる可能性があるため、また高齢者においては副作用の評価が困難な場合があるため、出来るだけ少量から開始し経過を注意深く観察する。

治療を急ぐ場合や、稀ではあるがT4製剤にアレルギー反応を示す場合には、甲状腺ホルモン製剤（リオチロニンナトリウム、T3製剤）を投与する。初回投与量は1日10～25 μ g、分2～3とし、1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量（～1 μ g/kg、分2～3）とする。

III. 注意点

- 1 先天性TSH分泌低下症では、生後出来るだけ早期からT4製剤5～10 μ g/体重、分1を経口投与する。生涯にわたって甲状腺機能を維持する必要がある。但し、発育に伴って必要量が変化するので適宜増減する。
- 2 TRH単独欠損症
TSH単独欠損症に準じるが、軽症のことが多い。

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

7. 偶発的下垂体腫瘍に関する研究

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 田原重志 日本医科大学大学院 医学研究科 神経病態解析学分野（脳外科）
講師
研究分担者 井野元智恵 東海大学医学部 基盤診療学系病理診断学 講師

研究要旨：偶発的下垂体腫瘍に関する研究として、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

偶発腫の全国調査(2003 年)から 10 年以上が経過したため、偶発性下垂体腫瘍の自然歴について後ろ向き+前向きの疫学調査を計画する。高齢者と若年者において比較し治療法へ反映させる。

(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

偶発的下垂体腫瘍の治療の手引き：治療方針の決定のために内分泌検査で下垂体機能異常の有無を、眼科的検査で視機能障害の有無を調べる。機能性下垂体腺腫と診断された場合は、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。一方、非機能性腺腫の場合、画像診断で視神経・視交叉への圧迫の有無および視機能障害の有無などにより手術療法が推奨される。手術療法を選択しない場合には経過観察する。

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

偶発的下垂体腫瘍に関して平成 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

・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.

・田原重志

1. 田原重志、森田明夫: 特集 脳腫瘍—標準治療と先進医療 (パート 1) (3) 脳下垂体腺腫の診断と治療, 季刊「ライフライン 21 がんの先進医療」, 20 号, 22-25, 2016 年 1 月.

2. Nakagawa A, Ogawa Y, Amano K, Ishii Y, Tahara S, Horiguchi K, Kawamata T, Yano S, Arafune T, Washio T, Kuratsu J, Saeki N, Okada Y, Teramoto A, Tominaga T. Pulsed Laser-induced Liquid Jet System for Treatment of Sellar and Parasellar Tumors: Safety Evaluation. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 76(6), 473-482, 2015,11.
3. Hattori Y, Tahara S, Nakakuki T, Takei M, Ishii Y, Teramoto A, Morita A. Sellar Chondroma with Endocrine Dysfunction that Resolved after Surgery: Case Report. *J Nippon Med Sch*, 82(3), 146-150, 2015,7.
4. Ishii Y, Tahara S, Hattori Y, Teramoto A, Morita A, Matsuno A. Fascia patchwork closure for endoscopic endonasal skull base surgery. *Neurosurg Rev*, 38(3), 551-556, 2015,7.

2. 学会発表

・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.

・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

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 13. 偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の治療の手引き

定義

ここでは偶発性下垂体腫瘍を以下の様に定義する。

慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候（視野異常、下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された CT、MRI で発見され、下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍性病変。

検査

治療方針の決定のために内分泌検査（注 1）で下垂体機能異常の有無を、眼科的検査（注 2）で視機能障害の有無を調べる。

治療

I. 機能性下垂体腺腫と診断された場合は、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。

II. 非機能性下垂体腺腫の場合には下記の方針とする。

A: 画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉を圧迫しており、眼科的な検査で視機能障害が明らかな場合は手術療法が強く推奨される。

B: 眼科的な検査で視機能障害がないが、画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉に接触あるいはこれを圧迫している場合は手術療法を考慮する（注 3）。

C: 上記 A.B 以外の場合は原則として定期的な経過観察とする。経過観察としては、当初半年毎 2 回、以後 1 年毎に MRI と血中下垂体前葉ホルモンおよびその標的ホルモン基礎値（注 4）を測定する。

（注 1）内分泌検査はまず基礎値で評価する。採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone（男性の場合）、E2（女性の場合）を測定する。必要に応じて適切な負荷試験を行う。

（注 2）視野検査は感度の高い静的視野検査が推奨される。

（注 3）年齢、合併症、全身状態などに配慮し、十分なインフォームドコンセントを行った上で、患者が手術を希望する場合に手術を実施する。

手術療法を選択しない場合には経過観察とする。

（注 4）採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone（男性の場合）、E2（女性の場合）を測定する。

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

8. 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究

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
研究分担者 梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 講師
研究代表者 島津章 京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究として、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

リンパ球性下垂体炎の診断マーカーの確立をすすめるとともに、マーカーによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断法と標準的な薬物療法の選択について検討する。

（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

自己免疫性視床下部下垂体炎の治療の手引き：下垂体腫大による圧迫症状の有無により、治療法が異なる。リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断によるため、類似病変を示す諸疾患の鑑別が最も重要であり、安易にステロイド治療を行わず、治療前に病変部の生検による組織学的検索を積極的に考慮する。

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

自己免疫性視床下部下垂体炎に関して平成 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

・高橋裕

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.

・梶村益久

1. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Iwata N, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa SE, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y. Rabphilin-3A as a Targeted Autoantigen in Lymphocytic Infundibulo-neurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, E946-954, 2015,7.

・島津章

1. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 83(6), 923-930, 2015,12.

2. Shimatsu A, Iwamoto N, Tanaka T, Teramoto A, Taketsuna M, Ihara K, Funai J, Irie M, Chihara K. Possible predictors for QOL improvement following GH replacement therapy in adult GHD. *Endocrine Journal*, 62(8), 749-756, 2015,8.
 3. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa S, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo- neurohypophysitis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(7), e946-954, 2015,7.
2. 学会発表
- ・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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 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回日本内分泌学会東北支部学術集会, 2015.
 6. 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.
 - ・梶村益久
 1. 梶村益久: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー抗ラブフィリン3a抗体, 第1回土屋・長記念研究会東京都立小児総合医療センター, 2015年
 2. 伊藤麻里子、富貴原紗佑里、山内雄一郎、赤羽貴美子、吉岡修子、林重正、岩田尚子、岩間信太郎、梶村益久: 無菌性髄膜炎後下垂体機能低下症と肥厚性硬膜炎を併発した1例, 第25回臨床内分泌代謝 Update, 2015年
 3. 西岡 宏, 井下尚子, 梶村益久, 岩間信太郎, 鈴木尚宜, 竹下章, 福原紀章, 岡田満夫, 竹内靖博, 大磯ユタカ, 山田正三: 尿崩症で発症した下垂体炎: 臨床病理像、血中 IgG4 と Rabphilin-3A の