

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 $\mu$ 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

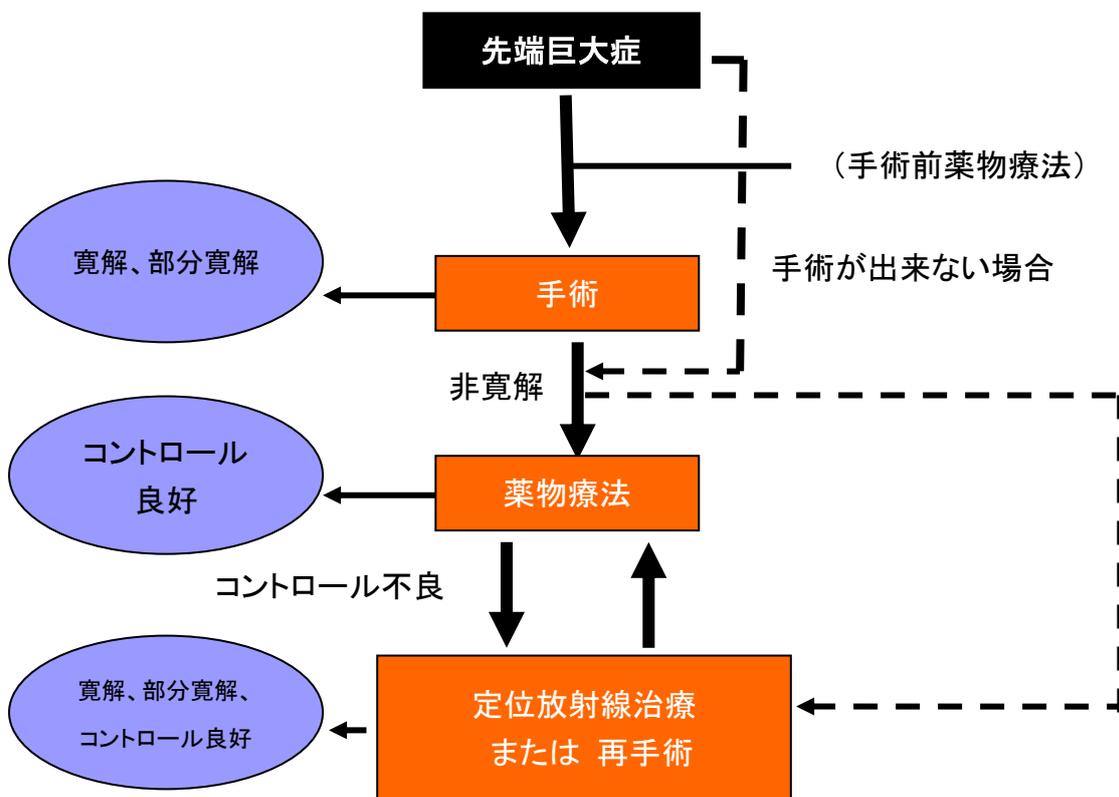
1 寛解の場合、定期的(1 年以後は 6 か月～1 年ごとに)経過を観察する。

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、 $\text{kg}$  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,

Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord*, 15, 66, 2015,10.

4. Iwasaki Y, Itoi K. Transcriptional regulation of vasopressin Gene. *Interdisciplinary Information Sciences*, 21, 2015.
5. 小笠原祐記、中山修一、西山充、岩崎泰正、岡崎瑞穂、次田誠、田口崇文、辛島尚、執印太郎、寺田典生: 副腎皮質腺腫を合併した巨大後腹膜神経鞘腫の1例, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 26, 90-92, 2015.

・菅原明

1. Nakamura A, Mitsuhashi T, Takano Y, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Hatanaka Y, Shimizu C, Terauchi Y, Atsumi T. Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas. *Endocr J*, 63(2), 135-142, 2016,2.

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、福田いづみ、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

・菅原明

1. レハナ・パービン、箱田明子、島田洋樹、横山 敦、菅原明: デキサメサゾンによる POMC 遺伝子転写抑制における NeudoD1 の作用, 第27回間脳・下垂体・副腎系研究会, 東京, 2016年3月
2. 菅原明、笹野公伸、阿部二郎、佐藤郁郎、田中遼太、笠島敦子、高橋里美、伊藤貞嘉: 転移性腫瘍を摘出して寛解に至った異所性 ACTH 産生腫瘍の一例, 第27回間脳・下垂体・副腎系研究会, 東京, 2016年3月
3. 箱田明子、宇留野晃、清水恭子、レハナ・パービン、横山敦、吉川雄朗、工藤正孝、影近弘之、岩崎泰正、伊藤貞嘉、菅原明: 種々のレチノイド X 受容体アゴニストは AtT20 細胞の増殖・アポトーシス・Pomc 発現・ACTH 分泌に異なる影響を及ぼす, 第88回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015年4月
4. レハナ・パービン、箱田明子、清水恭子、宇留野晃、鈴木大、青

木聡, 島田洋樹, 小暮直敬, 工藤正孝, 岩崎泰正, 伊藤貞嘉, 横山敦, 菅原明: Pomc 遺伝子のグルココルチコイドによるネガティブ・レギュレーションにおける NeuroD1 の関与, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月

(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

G. 知的財産権の出願・登録状況

### 資料 3. クッシング病の治療の手引き

#### I 治療の目的

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る。これら高コルチゾール血症を速やかに是正し、生命予後および QOL を改善する。

#### II 治療の種類

1 ACTH又はコルチゾール分泌過剰の改善:手術療法、薬物療法、放射線療法がある。効果的な治療によってコルチゾールを正常化させると、予後は改善し、QOLが改善する。

##### 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、放射線療法を考慮する。手術によって腫瘍が完全摘出されると、二次性副腎不全になることで、グルココルチコイドの補充が一定期間必要となる。術後のグルココルチコイド補充期間は、約1年から数年に及ぶこともある。

##### 2) 薬物療法

###### A) ACTH抑制療法

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。下垂体腫瘍に直接作用してACTH分泌を抑制する可能性があるものとしてドパミン作動薬(カベルゴリン、プロモクリプチン)やソマトスタチン誘導体があるが、寛解率の高いものではなく、薬物治療が第一選択とはなりにくい。

###### a ドパミン作動薬

カベルゴリン1回1mgを上限として週に1回就寝前に経口投与する。Cushing病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。いずれも保険適用は無い。効果のある症例は30%未満とされ、長期に渡る効果は証明されていない。また、腫瘍縮小効果はみられない。

###### b ソマトスタチン誘導体注射

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。この場合、酢酸オクトレオチド皮下注製剤を2週間投与して効果および安全性をチェックした上で徐放製剤に切り替える。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。いずれも保険適用は無い。

現在、ソマトスタチン受容体サブタイプ 5 に作用する新しいソマトスタチンアナログは治験中である。

## B) コルチゾール抑制療法

現時点で保険適用となっている薬剤は、メチラポン、トリロスタン、ミトタンである。

### a メチラポン

11 $\beta$ 水酸化酵素阻害薬であるメチラポンは、比較的即効性で効果の高い薬剤である。治療法として、内因性コルチゾールを充分抑制する量を内服しヒドロコルチゾンを補充する方法と少量から開始し尿中遊離コルチゾールが正常化するまで増量する方法がある。前者としてメチラポン 1 回500~1000 mgを1日3回内服し、ヒドロコルチゾン15~20 mgを補充する。後者としては、メチラポン1回250 mg 1 日 1 回から開始し、数日毎に適時増量する。緊急性のある場合は前者を推奨する。

### b トリロスタン

トリロスタンは、3 $\beta$ ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬である。1 回60 mg 1 日 3~4 回内服で開始し、尿中遊離コルチゾールを指標に適時増量する。1 日480 mgまでとする。効果発現は緩徐である。

### c ミトタン

ミトタンは副腎皮質毒性があり萎縮・壊死を生じる。1 回250~500 mg 1 日 3 回内服で開始し、適時増量する。効果発現には期間を要する。副腎皮質の細胞障害が進行した場合、グルココルチコイドの補充が必要である。CYP3A4に影響するため、各種薬剤との相互作用に注意を要する。下垂体手術予定者には使用しない。

## 3) 放射線療法

手術後完全寛解に至らず、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、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。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も十分に考慮する。

## 4) 合併症の治療

以下の合併症をとともなうことが多いので、対症的に治療する。

高血圧症、糖尿病、感染症、骨折、心血管障害、脳血管障害、心不全

## 2 治療効果判定

手術効果判定は、約1週間後に行う。前日のグルココルチコイド補充を休止あるいは少量デキサメタゾンに変更して行う。下垂体腺腫摘出術後1週間後の早朝血中コルチゾール1  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であれば、寛解の可能性が高い。それ以外の場合は、慎重に経過を観察し、寛解に至らない場合は追加療法を考慮する。

## 資料4. ACTH分泌低下症の治療の手引き

### I 治療の基本

副腎皮質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ヒドロコルチゾンまたは他のグルココルチコイドを経口投与する。投与回数は1日1～2回。1日投与量の2/3を朝。1/3を夕に投与することが望ましい。投与量は体重、自覚症状、生化学検査所見などを基に決定する。血中ACTH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(ヒドロコルチゾンとして 1日5～10mg)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(10～20 mg)とする。

維持療法として以下の例を示す。

#### 1. 2分割投与の場合：

コートリル®	10 mg/日の場合	朝 7.5 mg 夕 2.5 mg
	15 mg/日	朝 10 mg 夕 5 mg
	20 mg/日	朝 15 mg 夕 5 mg

#### 2. 3分割投与の場合

体重 (kg) x 0.12 mg で朝の投与量を決め、朝：昼：夕を3：2：1の比率で3分割投与すると、血中コルチゾール値がより生理的変動に近似する

手術、感染、その他のストレス時には、維持量の2～3倍を投与する。甲状腺機能低下を合併する場合には、グルココルチコイド治療を開始後に甲状腺ホルモンを投与する。

治療を急ぐ場合には、ヒドロコルチゾンを静脈注射し、大手術の際には 200～300 mg/日の持続点滴静注を手術当日から開始する。ショックを伴う急性副腎機能低下を生じた場合には、ヒドロコルチゾン、生理食塩水、ブドウ糖を静脈内に投与する(例：ソル・コーテフ注 100 mg + 生理食塩水 2～3L + ブドウ糖 50g)。

### III 注意点

- 1 感冒による発熱など、日常生活の中でヒドロコルチゾンの投与量を増加する必要がある場合に備えて、臨時使用の目的で予備的な処方をして、使用法を明確に指示することが望ましい。
- 2 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェックなど経過観察が必要である。

- 3 ACTH分泌低下症(二次性副腎不全)患者には、意識不明時の連絡先、グルココルチコイド注射の必要性、主治医の連絡先を書いたカードを持たせることを推奨する。

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

3. PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者	峯岸敬	群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 (産科婦人科学)	教授
研究分担者	中里雅光	宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝学・呼吸器学	教授
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：PRL 分泌異常症に関する研究として、PRL 分泌過剰症および PRL 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

産婦人科および脳神経外科学会等との連携によるデータの集積・分析から、微小腺腫が否定出来ない PRL 値 50~100ng/ml の領域における診断および治療の具体的な対応策について検討する。

(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

PRL 分泌過剰症の治療の手引き：原因となる病態により治療法が異なる。PRL 産生腺腫では、ドパミン作動薬による薬物療法が第一選択とされる。2 年以上の服薬で血中 PRL 値の正常化、腫瘍の消失が得られた場合、減量・中止が可能である。

PRL 分泌低下症の治療の手引き：現在のところ特別の治療法はない。

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

PRL 分泌過剰症および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

・ 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 I, 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

### ・中里雅光

1. 米川忠人, 山口秀樹, 清水浩一郎, 中里浩子, 中里雅光: 男性プロクラチノーマ症例の臨床転帰, 第 88 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2015 年 4 月

### ・島津章

1. 島津章: 特別講演 1「間脳下垂体疾患の診療:最近のトピックス」, 第 18 回心樹代謝内分泌研修会, 北海道, 2016 年 3 月.
2. 島津章 特別講演「日常診療に潜む下垂体疾患」, 倉敷地区 内分泌セミナー, 岡山, 2016 年 1 月.
3. Shimatsu A, Sauter N, Kelly R, Unge P, Zhi X, Fleseriu M. Phase III, multicenter, double-blind, randomized withdrawal study of osilodrostat (LCI699) in patients with Cushing's disease (CD): A study design. *European Congress of Endocrinology (ECE) 2015*, Dublin, Republic of Ireland, 2015,5.
4. 廣田圭昭, 垣田真以子, 小笠原辰樹, 馬越洋宜, 横田美紀, 中

谷理恵子, 立木美香, 田上哲也, 成瀬光栄, 青木友和, 臼井健, 島津章: 両側難治性中耳炎を契機に診断し得た ANCA 関連血管炎性肥厚性硬膜炎・下垂体炎の一例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.

5. 服部尚樹, 石原隆, 山上啓子, 島津章: 潜在性甲状腺機能低下症におけるマクロ TSH 血症の検討, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
6. 島津章: 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班からの報告「厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告」, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
7. 島津章: 先端巨大症に対する薬物療法 シンポジウム 7 「下垂体腺腫の診断と治療 Update 2015」, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 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5. PRL分泌過剰症の治療の手引き

原因となる病態によって治療方針は異なる。

### 1 薬剤服用によるもの

当該薬を中止する。中止できない場合は十分なinformed consentを得る。

### 2 原発性甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン製剤を投与する。

### 3 視床下部・下垂体茎病変

#### 1) 機能性

cabergoline, bromocriptineまたはtergurideを投与する。

#### 2) 器質性

各々の疾患の治療を行う。

### 4 下垂体病変

#### 1) PRL産生腺腫 (prolactinoma)

薬物療法(cabergoline, bromocriptineまたはterguride)が基本である。

場合に応じて手術を要する。

#### 2) 他のホルモン産生腺腫

各々の腺腫の治療を行う。

### 5 他の原因

各々の疾患の治療を行う。マクロプロラクチン血症は治療を要しない。

## 参考事項

### PRL産生腺腫 (prolactinoma) の治療について

1. ドパミンアゴニストによる薬物療法が第一選択である。Cabergolineやbromocriptineあるいはtergurideが用いられる。
2. 手術は、薬物療法に抵抗する場合、あるいは副作用などで服薬できない場合に適応となる。
3. Macroprolactinomaの場合、cabergolineやbromocriptineに反応性が良好ならば、薬物療法を継続する。しかし、効果が不十分な場合には、短時間で薬物を中止し、手術によって腫瘍容積を可及的に減じた上で、再度薬物療法を行う。髄液鼻漏（髄膜炎）をきたす可能性があること、妊娠成立後は服薬を中止すること、妊娠中（薬物療法中断中）に腫瘍の急性増悪を来す可能性があることに注意する。高用量のカベルゴリンを長期間投薬されたパーキンソン病患者の一部に心臓弁膜症が報告されており、Macroprolactinomaに対してカベルゴリンを高用量で長期間投与する際は注意を要する。
4. Microprolactinomaの場合、熟達した脳神経外科医が手術すれば治癒する可能性が十分

あることを治療の選択肢として説明する（トルコ鞍内に限局し非浸潤性のものが適応となる）。ドパミン作動薬を2年以上服薬し、血中PRLの正常化や下垂体腫瘍の消失が得られた場合、ドパミン作動薬の減量や中止を検討する。

#### 資料6. プロラクチン (PRL) 分泌低下症の治療の手引き

PRL分泌低下症に対しては、現在のところ特別な治療法はない。

(注) 乳汁分泌低下に対して、米国ではリコンビナントPRLの投与が試みられ、乳汁分泌促進効果が報告されている。 \_

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

4. バゾプレシン分泌異常症に関する研究

研究分担者 有馬寛 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 准教授  
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

研究要旨：バゾプレシン分泌異常症に関する研究として、バゾプレシン分泌低下症、バゾプレシン分泌過剰症について、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

欧米で SIADH の治療薬として認可されているバゾプレシン V2 受容体拮抗剤 tolvaptan の我が国における導入推進に協力する。浸透圧性脱髄症候群などの合併症を回避する治療法を検討する。

（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

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き：バゾプレシン誘導体のデスマプレシン点鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）または口腔内崩壊錠を用いて治療を行う。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧、血清ナトリウム濃度、体重などを毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する。

バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き：原疾患の治療、水分制限、食塩投与などの治療がある。重症低 Na 血症(120mEq/L 以下)で中枢神経症状を伴う場合は 3%食塩水で速やかな治療を行う必要がある。異所性バゾプレシン産生腫瘍が原因する場合、バゾプレシン V2 受容体拮抗薬モザバプタンが短期間ではあるが投与可能である。

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

バゾプレシン分泌低下症およびバゾプレシン分泌過剰症に関して平成 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

・有馬寛

1. 岩間信太郎, 有馬寛: AVP(特集 下垂体疾患の診断と治療 : 現状と課題), ホルモンと臨床, 62(4), 305-311, 2016 年 3 月.
2. Lu W, Hagiwara D, Morishita Y, Tochiya M, Azuma Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Arima H. Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and ATF6 $\alpha$ -knockout mice. *Neuroscience Letters*. 612, 199-203, 2016,1.
3. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hayashi M, Hagiwara D. Formation of Endoplasmic Reticulum-Associated Compartment in

Vasopressin Neurons: A Mechanism by Which Endoplasmic Reticulum Stress is Reduced. *Interdisciplinary Information Sciences*, 21(3), 173-180, 2015,9

・梶村益久

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.

### 2. 学会発表

・有馬寛

1. 有馬寛: 下垂体後葉ホルモンの補充療法, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016 年 2 月
2. 有馬寛: バゾプレシンニューロンにおける ER-associated compartment (ERAC) の形成, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同学会, 神戸, 2015 年 12 月
3. 萩原大輔, 東慶成, 椛谷昌佳, 盧文君, 有馬寛: 家族性中枢性尿崩症におけるオートファジーの役割の解明, 第 42 回日本神経内分泌学会学術集会, 仙台, 2015 年 9 月
4. Arima H. Formation of

endoplasmic reticulum-associated compartment in vasopressin neurons: a mechanism by which endoplasmic reticulum stress is reduced. Parvo- and Magnocellular Symposium in Sendai-Creating a New Stream of Neuroendocrinology, Sendai, 2015,9.

5. Hagiwara D, Tochiya M, Lu W, Azuma Y, Shiota A, Arima H. Visualization of vasopressin neurons in hypothalamic organotypic cultures using vasopressin-Venus transgenic mice. 11th World Congress on Neurohypophysial Hormones, Queenstown, New Zealand, 2015,8.
  6. 萩原大輔, 東慶成, 盧文君, 大磯ユタカ, 有馬寛: ラパマイシンは家族性中枢性尿崩症モデルマウスの多尿の進行を抑制する, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月
- ・ 梶村益久
1. 梶村益久: リンバ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. 梶村益久: リンバ球性漏斗下垂体後葉炎の診断 抗ラブフィリン 3A 抗体, 平成 27 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, 2015 年
  3. 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
  4. 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 の相関, 第 19 回日本内分泌病理学会 学術総会, 2015 年
  5. 藤沢治樹, 梶村益久, 溝口博之, 竹内英之, 高木博史, 泉田久和, 中島孝太郎, 竹内誠治, 岩間信太郎, 有馬寛: 慢性低ナトリウム血症はラットにおいて神経心理学的異常をきたす, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
  6. 泉田久和, 梶村益久, 高木博史, 藤沢治樹, 安田康紀, 岩田尚子, 中島孝太郎, 竹内誠治, 岩間信太郎, 有馬寛: 慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
  7. 岩間信太郎, Alessandra De Remigis, Patrizio Caturegli, 梶村

- 益久、大磯ユタカ：イピリムマブによる二次性下垂体炎患者における抗下垂体抗体の解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
8. 岩田尚子、岩間信太郎、梶村益久、中島孝太郎、竹内誠治、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、有馬寛、大磯ユタカ：ヒトまたはラット下垂体切片を用いた抗下垂体抗体測定法の有用性に関する検討，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
9. 竹内誠治、梶村益久、岩田尚子、中島孝太郎、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、岩間信太郎、須賀英隆、大磯ユタカ：SNAP25 と相互作用する 128kDa 蛋白の同定と、ES-AVP 培養系を用いたバゾプレシン分泌における機能解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
10. 泉田久和、梶村益久、高木博史、藤沢治樹、岩田尚子、中島孝太郎、竹内誠治、落合啓史、難波隆志、岩間信太郎、有馬寛、大磯ユタカ：慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
11. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio 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.
- 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 7. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き

1. バゾプレシンの誘導体であるデスマプレシンにより治療を行う。デスマプレシンには点鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）と口腔内崩壊錠があり、点鼻製剤では  $2.5\mu\text{g}$ /回、口腔内崩壊錠では  $60\mu\text{g}$ /回を、それぞれ1日1回から治療を開始する。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧（または比重）、血清ナトリウム濃度、体重などを毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する（通常の使用量は点鼻製剤： $2.5\sim 10\mu\text{g}$ /回、1日2回；口腔内容解錠： $60\mu\text{g}$ /回、1日2～3回）。この際に血清ナトリウム濃度が基準下限値を下回らないように注意する。意識障害時、または周術期管理など短時間に水出納が大きく変化する可能性のある場合は、水溶性ピトレスシンの希釈液を経静脈的に投与する場合もある（ただし保険適応外）。
2. 続発性中枢性尿崩症では、原疾患の治療を進める。特に下垂体前葉機能低下症を合併した症例ではハイドロコルチゾンの補充を行うが、この際に多尿が顕著化することがあるので留意する。

## 資料8. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療の手引き

次のいずれか（組み合わせも含む）の治療法を選択する。

1. 原疾患の治療を行う。
2. 1日の総水分摂取量を体重1 kg当り15～20 mlに制限する。
3. 食塩を経口的または非経口的に投与する [成人の場合1日200 mEq (12 g)]。
4. 重症低ナトリウム血症(120 mEq/L以下)で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合は3%食塩水を点滴にて投与する。また、フロセミドの静脈内注射も適宜併用する。その際、浸透圧性脱髄症候群の出現を防止するために血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、血清ナトリウム濃度上昇を24時間で10 mEq/L以下、48時間では18 mEq/L以下とする。また、血清ナトリウム濃度が120 mEq/Lに達するか低ナトリウム血症に伴う神経症状（意識障害）が改善した時点で3%食塩水の投与は中止する。補正前の血清ナトリウム濃度が110 mEq/Lを下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などの危険因子を伴う場合は、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する。
5. 異所性バゾプレシン産生腫瘍に原因し、既存の治療で効果不十分な場合に限り、成人にはバゾプレシンV2受容体拮抗薬モザバプタン塩酸塩錠(30 mg)を1日1回1錠食後に経口投与する。投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。

参考：欧米ではバゾプレシンV2受容体拮抗薬がバゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療に用いられているが、国内では心不全と肝硬変以外の適応は未認可である。

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

5. ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究

研究分担者	峯岸敬	群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 (産科婦人科学)	教授
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	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	准教授

研究要旨：ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究として、中枢性思春期早発症、ゴナドトロピン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

血中ゴナドトロピンの生物活性および免疫活性の測定を検討し、診断・治療との関連を検索する。間脳下垂体疾患患者の治療目的として骨病変に関する影響を検討する。

(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

中枢性思春期早発症の治療の手引き：治療の目的として、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。原因が腫瘍の場合には腫瘍の治療を優先する。薬物療法として LHRH アナログが有効である。

ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き：治療の基本目的は、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充療法で可能であるが、妊孕性獲得のための絶対確実な方法はまだ確立していない。女性においては、挙児希望の有無により治療法が異なる。

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

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g を両方の鼻腔にする計300 $\mu$ gの投与を、1日3～6回（900～1,800 $\mu$ 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ことが必要である。

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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

- 相関, 第 19 回日本内分泌病理学会 学術総会, 2015 年
4. 藤沢治樹、梶村益久、溝口博之、竹内英之、高木博史、泉田久和、中島孝太郎、竹内誠治、岩間信太郎、有馬寛: 慢性低ナトリウム血症はラットにおいて神経心理学的異常をきたす, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
  5. 泉田久和、梶村益久、高木博史、中島孝太郎、竹内誠治、岩間信太郎、有馬寛: 慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
  6. 岩間信太郎、Alessandra De Remigis、Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ: イピリムマブによる二次性下垂体炎患者における抗下垂体抗体の解析, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 2015 年
  7. 岩田尚子、岩間信太郎、梶村益久、中島孝太郎、竹内誠治、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、有馬寛、大磯ユタカ: ヒトまたはラット下垂体切片を用いた抗下垂体抗体測定法の有用性に関する検討, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 2015 年
  8. 竹内誠治、梶村益久、岩田尚子、中島孝太郎、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、岩間信太郎、須賀英隆、大磯ユタカ: SNAP25 と相互作用する 128kDa 蛋白の同定と、ES-AVP 培養系を用いたバズプレシン分泌における機能解析, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 2015 年
  9. 泉田久和、梶村益久、高木博史、藤沢治樹、岩田尚子、中島孝太郎、竹内誠治、落合啓史、難波隆志、岩間信太郎、有馬寛、大磯ユタカ: 慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 2015 年
  10. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio 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.
- ・島津章
1. 島津章: 特別講演 1「間脳下垂体疾患の診療: 最近のトピックス」, 第 18 回心樹代謝内分泌研修会, 北海道, 2016 年 3 月.
  2. 島津章 特別講演「日常診療に潜む下垂体疾患」, 倉敷地区 内分泌セミナー, 岡山, 2016 年 1 月.

3. Shimatsu A, Sauter N, Kelly R, Unge P, Zhi X, Fleseriu M. Phase III, multicenter, double-blind, randomized withdrawal study of osilodrostat (LCI699) in patients with Cushing's disease (CD): A study design. European Congress of Endocrinology (ECE) 2015, Dublin, Republic of Ireland, 2015,5.
  4. 廣田圭昭, 垣田真以子, 小笠原辰樹, 馬越洋宜, 横田美紀, 中谷理恵子, 立木美香, 田上哲也, 成瀬光栄, 青木友和, 白井健, 島津章: 両側難治性中耳炎を契機に診断し得た ANCA 関連血管炎性肥厚性硬膜炎・下垂体炎の一例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
  5. 服部尚樹, 石原隆, 山上啓子, 島津章: 潜在性甲状腺機能低下症におけるマクロ TSH 血症の検討, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
  6. 島津章: 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班からの報告「厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告」, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 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14. 自己免疫性視床下部下垂体炎の治療の手引き

1. 下垂体の腫大が著明で、腫瘍による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニン換算で 1mg/kg 体重/日、高齢の場合や病態に応じて0.6-1.0mg/kg 体重/日で調節する）を投与し、症状の改善が認められれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘍の部分切除による減圧を試みる。ステロイド抵抗性あるいは依存性の場合には免疫抑制剤の併用を考慮する。
2. 下垂体の腫大による圧迫症状が認められない場合で、下垂体-副腎系の機能低下（や尿崩症）が認められる場合は、グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められるが、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。
3. 下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘍の形態学的変化を経過観察する。
4. 下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。
5. リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。