

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

GH分泌異常症に関する研究

研究分担者

高橋 裕 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌学 准教授
島津 章 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター長
高野 幸路 北里大学病院 内分泌代謝内科 准教授
堀川 玲子 国立成育医療センター 内分泌代謝科 医長
神崎 晋 鳥取大学医学部周産期産科小児科学 教授

研究要旨

下垂体性成長ホルモン分泌亢進症、GH分泌不全症に関するシステマティックレビューとエキスパートオピニオンの取りまとめによってガイドラインのアップデートを行ったところ、診断基準、合併症、治療における保険適用との整合性、世界における最新のガイドラインとの乖離、小児慢性特定疾病基準との乖離などの問題が明らかになり、解決に向けて引き続き検討を行っている。

A．研究目的

下垂体性成長ホルモン分泌亢進症、GH分泌不全症の診断ガイドラインのアップデートを行う。

B．研究方法

下垂体性成長ホルモン分泌亢進症、GH分泌不全症に関するシステマティックレビューとエキスパートオピニオンの取りまとめによってガイドラインのアップデートを行った。

（倫理面への配慮）特になし

C．研究結果

下垂体性成長ホルモン分泌亢進症（先端巨大症、巨人症）の課題として、診断基準および外科手術における75gOGTTの寛解

基準、副症候および参考所見の適正化などについて、成人GH分泌不全症については、診断基準とGH治療における保険適用との整合性、合併症の問題などについて、小児GH分泌不全性低身長症においては、小児慢性特定疾病の適応基準との整合性などについての検討を行った。また世界における最新のガイドラインとの乖離についても検討を行った。

D．考察

上記の問題点については、エビデンスおよび国際基準との整合性を確保することが重要である。保険適用や小児慢性特定疾病の適応基準との整合性については、社会的、制度的な問題を内包しており直ちに解決は困難な部分もあるが、できる限りエビデン

スおよび国際基準に合致する方向を検討するのが望ましいと考えられる。

E . 結論

考察における問題点解決に向けて引き続き検討が必要である。

F . 健康危険情報 略

G . 研究発表

1.論文発表

1. Takahashi Y. The role of GH and insulin-like growth factor-I in the liver. *Int J Mol Sci* 2017 18 E1447
2. Fukunaga A, Tajima S, Sasayama T, Tanaka K, Takahashi Y, Nishigori C Hypothalamic-pituitary germinoma presenting as generalized hypohidrosis. *Eur J Dermatol*. 27 297-299 2017 doi:10.1684/ejd.2017.2975
3. Bando H, Iguchi G, Okimura Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Fukuoka H, Mokubo A, Tojo K, Maniwa Y, Ogawa W, Takahashi Y A novel thymoma-associated autoimmune disease: Anti-PIT-1 antibody syndrome. *Sci Rep*. 7 43060 2017 doi: 10.1038/srep43060.
4. Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Junya Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K,

Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience. *Pituitary*. 20 509-514 2017 doi: 10.1007/s11102-017-0810-1.

5. Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 102 3400-3405 2017 doi: 10.1210/jc.2017-00357.
6. Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis. *J Endocr Soc*. 2 91-95, 2017 doi: 10.1210/js.2017-00414.
7. Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Nakajima S, Tachibana M, Ito J, Hosokawa Y, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y Multiple salivary cortisol measurements are a useful tool to optimize metyrapone treatment in patients with Cushing's syndromes treatment; case presentations. *Front Endocrinol*. 2018 doi: 10.3389/fendo.2017.00375.
8. Matsumoto R, Koga M, Kasayama S,

- Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Ogawa W, Takahashi Y. Factors correlated with serum insulin-like growth factor-I levels in health check-up subjects. *Growth Hormone and IGF-I Res.* S1096-6374(18)30003-0 2018 doi: 10.1016/j.ghir.2018.01.003.
9. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-thyrotropin autoantibodies in patients with macrothyrotropin and long-term changes in macrothyrotropin and serum thyrotropin levels. *Thyroid*, 27(2): 138-146, 2017
10. Yoshizawa M, Ieki Y, Takazakura E, Fukuta K, Hidaka T, Wakasugi T, Shimatsu A. Successful pregnancies and deliveries in a patient with evolving hypopituitarism due to pituitary stalk transection syndrome: role of growth hormone replacement. *Internal Medicine*, 56(5): 527-530, 2017
11. Shimatsu A, Ishii H, Nishinaga H, Murai A, Chihara K. Safety and effectiveness of long-term growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a postmarketing, multicenter, observational study. *Endocrine Journal*, 64(7): 651-662, 2017
12. Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A, on behalf of SOM230C1 202 study group. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocrine Journal*, 64(7): 735-747, 2017
13. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Gustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 20(5): 489-498, 2017
14. Ishii H, Shimatsu A, Nishinaga H, Murai O, Chihara K. Assessment of quality-of-life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: A postmarketing, multicenter, observational study. *Growth Hormone & IGF Research*, 36: 36-43, 2017
15. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(1): 17-26, 2018

16. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 178(3):265-276, 2018
17. Increased IRS2 mRNA Expression in SGA Neonates: PCR Analysis of Insulin/IGF Signaling in Cord Blood. Fujimoto M, Sonoyama YK, Fukushima K, Imamoto A, Miyahara F, Miyahara N, Nishimura R, Yamada Y, Miura M, Adachi K, Nanba E, Hanaki K, Kanzaki S. *J Endocr Soc*. 1(12):1408-1416, 2017.
18. Incidence of diabetes mellitus and neoplasia in Japanese short-statured children treated with growth hormone in the Genetics and Neuro- endocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS). Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y. *Clin Pediatr Endocrinol*. 26(4):229-241, 2017.
19. 3A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypo- aldosteronism type 1. Kawashima Sonoyama Y, Tajima T, Fujimoto M, Hasegawa A, Miyahara N, Nishimura R, Hashida Y, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. *Endocr J*. 64(1):83-90, 2017.
20. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Clayton PE, Choong CS, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho K, Hoffman AR, **Horikawa R**, Juul A, Kopchick JJ, Luo X, Negggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld R, Ross RJ, Schilbach K, Solberg P, Strasburger C, Trainer P, Yuen KCJ, Wickstrom K, Jorgensen JOL; Growth Hormone Research Society. *Endocr Connect*. 2018 7(3):R126-R134.
21. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Ozono K, Ogata T, **Horikawa R**, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S. *Endocr J*. 2018;65(2):159-174.
22. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, **Horikawa R**, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K,

- Fukami M, Ogata T. Genet Med. 2017;19(12):1356-1366.
23. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. **Horikawa R**, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):63-72.
2. 学会発表
1. The essential role of GH/IGF-I in liver. (口演) Takahashi Y. (Invited speaker) the 15th International Pituitary Congress Orlando 2017/4/1
 2. Contry perspective of acromegaly in Japan. (口演) Takahashi Y. (Invited speaker) 8th European Meeting on the Management of Acromegaly Milano 2018/2/17
 3. Shimatsu A. Current status of medical treatment of Cushing disease in Japan. 第6回PEMA 2017, Incheon, Korea, 2017年8月27日
 4. Insulin and IGF1 receptor signaling. Susumu Kanzaki 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. 14-17, Sept 2017, Washington DC, USA
 5. An EGFR family ERBB4 is associated with tumor invasiveness of Cushing's disease. (ポスター) Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y the 15th International Pituitary Congress Olando 2017/4/1
 6. Disease modeling of congenital pituitary hypoplasia and the clarification of underlying mechanisms using patient-derived induced pluripotent stem cell. (ポスター) Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Hasegawa T, Muguruma K, Takahashi Y CiRA 2017 International symposium Kyoto 2017/11/6
 7. A novel pathogenesis of isolated ACTH deficiency: Paraneoplastic syndrome. (ポスター) Bnado H, Iguchi G, Kanie K, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y The 99th Annual Meeting of the Endocrine Society Chigago 2018/3/17
 8. A EGFR family member, ERBB4 suppress POMC expression and its expression is negatively associated with the Knosp grade in corticotroph. (ポスター) Odake Y, Fukuoka H, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y The 99th Annual Meeting of the Endocrine Society Chigago 2018/3/17

- (口演)(ランチョンセミナー) 高橋 裕 第 21 回日本臨床内分泌病理学会 2017/10/27
9. 先端巨大症の新たな病態と治療戦略 (口演)(特別講演) 高橋 裕 第 13 回埼玉下垂体懇話会 2017/4/11
 10. プレゼンの奥義を伝授します(口演)(教育講演) 高橋 裕 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017/4/20
 11. 内分泌学の面白さを若手にどのように伝えるのか(口演)(教育講演) 高橋 裕 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017/4/20
 12. 成長ホルモン、IGF-I の肝臓における重要な役割と治療応用(口演)(特別講演) 高橋 裕 糖尿病と肝疾患を考える会 2017/5/25
 13. 先端巨大症の新たな病態と治療戦略 (口演)(特別講演) 高橋 裕 第 3 回内分泌疾患と糖尿病を考える会 2017/6/2
 14. なぜ成人においても GH は必要なのか-成人 GH 分泌不全症の病態と治療の意義(口演)(特別講演) 高橋 裕 Endocrine Seminar in Tachikawa 2017/7/4
 15. 中枢性甲状腺機能低下症を呈する新たな疾患の発見とその機序の解明(口演)(教育講演) 高橋 裕 第 60 回日本甲状腺学会学術総会 2017/107
 16. 先端巨大症の新たな病態と治療戦略
 17. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と機序の解明(口演)(特別講演) 高橋 裕 東京糖尿病内分泌セミナー 2017/10/30
 18. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と機序の解明(口演)(特別講演) 高橋 裕 第 17 回北海道支部内分泌集会 2017/11/5
 19. なぜ成人においても GH は必要なのか-成人 GH 分泌不全症の病態と治療の意義(口演)(特別講演) 高橋 裕 Endocrinology and Diabetes Forum in Chikugo 2017/11/14
 20. 心とホルモンの密接な関係(口演)(特別講演) 高橋 裕 神戸大学医学部大倉山祭 2017/11/18
 21. 間脳下垂体疾患診療におけるパールとピットフォール(口演)(教育講演) 高橋 裕 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2017/11/25
 22. 内分泌学の過去、現在、未来-Case-oriented-research の魅力と Physician scientist の重要性(口演)(特別講演) 高橋 裕 日本内分泌学会創設 90 周年記念式典 2017/11/24

- | | |
|---|--|
| <p>23. 間脳下垂体疾患診療におけるパールとピットフォール(口演)(ランチョンセミナー) <u>高橋 裕</u> 第4回下垂体セミナー 2018/11/25</p> <p>24. なぜ成人においてもGHは必要なのか-成人GH分泌不全症の病態と治療の意義(口演)(特別講演) <u>高橋 裕</u> 三重県内分泌疾患勉強会 2018/2/20</p> <p>25. CCSにおける内分泌代謝異常～ランジションにおける課題～(口演)(教育講演) <u>高橋 裕</u> 厚労省委託事業小児・AYA世代のがんの長期フォローアップ体制整備事業研修会 2018/2/24</p> <p>26. 小児がんサバイバーFollowの実際:内分泌代謝内科の立場から(口演)(教育講演) <u>高橋 裕</u> 小児がんサバイバー長期フォローアップ体制構築研究会 2018/3/31</p> <p>27. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(口演)(教育講演) <u>高橋 裕</u> 第8回Diet Forum in Kobe 2018/3/31</p> <p>28. <u>島津 章</u>. 免疫チェックポイント阻害薬における内分泌障害. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸市, 2017年7月29日</p> | <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> <p>3. その他
該当なし</p> |
|---|--|

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし