

GH 分泌異常症(成人)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

高野幸路(北里大学・医学部・診療教授(准教授))

沖隆(浜松医科大学・医学部・特任教授)

田原重志(日本医科大学・医学部・准教授)

西岡宏(国家公務員共済組合連合会 虎の門病院・間脳下垂体外科・部長)

松野彰(帝京大学・医学部・教授)

研究要旨

GH 分泌異常症(成人)に該当する先端巨大症、成人 GH 分泌不全症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成した。

A. 研究目的

GH 分泌異常症(成人)に該当する先端巨大症、成人 GH 分泌不全症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成する。

B. 研究方法

最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、現行の先端巨大症、成人GH分泌不全症の診療ガイドラインにおける問題点を明らかにし、これまでの当研究班における議論も踏まえ、先端巨大症、成人GH分泌不全症と治療の手引きの改定案を作成した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C. 研究結果

先端巨大症について、エビデンスに基づいて診断基準における副症候および参考所見、診断、治療基準における75gOGTTのGH底値を修正、治療の手引き

における治療薬を最新の状況にアップデート、治療指針についてもより具体的に改定した。

成人GH分泌不全症について、小児のチームと共同でGH分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引きを作成した。成人GH分泌不全症の診断基準では、まず冒頭に疾患概念の記載を追加した。さらにこれまで、成人に対するGH治療適用基準(薬剤添付文書)と診断基準の乖離があったが、その点を修正した。また重症度分類と混同しやすいため「中等度GH分泌不全症」という文言を「成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。」という名称に変更した。

D. 考察

今回の作業では、先端巨大症の診断基準について世界における最新の状況にアップデートし、新規に承認された薬剤についても適切に含めることができた。

また、成人GH分泌不全症については、成人に対するGH治療適用基準（薬剤添付文書）と診断基準の乖離があったため、臨床現場における混乱があったが、今回の改定でより保険適用遵守が期待できる。一方で、承認時の保険適用がその時点における治験デザインおよび成績に基づくために、現在の最新のエビデンスには合致していない点が浮き彫りとなった。例えば、治療が必要な可能性がある成人発症の明らかな器質的異常を認めないGH単独欠損症が今回の改定で治療が困難になった点については、今後の検討が必要である。また現在添付文書では禁忌とされている糖尿病合併例については、日本以外の世界各国では禁忌になっていない点からは日本において不適切な状況であり、実際医学的には治療が必要な症例も存在することから、添付文書の改訂も含めた状況の改善、対応が必要である。さらに今回名称はなくなったが、「中等度GH分泌不全症」に対するGH治療についても議論があり、今後エビデンスを構築していく必要がある。

E. 結論

GH分泌異常症(成人)に該当する先端巨大症、成人GH分泌不全症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成した。日本内分泌学会での承認が得られた後に、公表を行う。

F. 健康危険情報

略

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Muguruma K, Matsumoto R, Hidaka-Takeno R, Okimura Y, Yamamoto M, Fujita Y, Fukuoka H, Yoshida K, Suda K, Nishizawa H, Ogawa W, Takahashi Y. Pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome: PIT-1 presentation by HLA class I on anterior pituitary cells. *J Endocr*

Soc. 2019 3, 1969-1978.

2. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. *Pituitary* 2019 22, 54-61.
3. Mukai J, Mori S, Katsumori-Yoshimura Y, Takeshige R, Tabata T, Imada H, Shimoura H, Takahashi H, Takahashi Y, Hirata KI Acute Adrenal Insufficiency precipitated by discontinuation of a betamethasone and dextrochlorpheniramine combination: diagnostic utility of echocardiographic assessment of systemic vascular resistance. *Internal Med.* 2019 doi: 10.2169/internalmedicine.2502-18.
4. Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, Inoshita N, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Hirota Y, Iguchi G, Taniguchi M, Otsuki N, Nishigori C, Kosaki K, Hasegawa T, Ogawa W, Takahashi Y. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with NF1. *Endocr J.* 2019 66, 853-857.
5. Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma. *Diabetes Metab.* 2019 Oct 29. pii: S1262-3636(19)30158-2. doi: 10.1016/j.diabet.2019.10.002.
6. Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Bando H, Fukuoka H, Iguchi G, Narumi S, Hasegawa T, Muguruma K, Ogawa W, Takahashi Y Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells. *J Clin Invest.* 2019 Dec 17. pii: 127378. doi: 10.1172/JCI127378. [Epub ahead of print]
7. Soga A, Fukuda I, Kobayashi S, Tahara S, Morita A, Sugihara H. Preoperative growth hormone (GH) peak values during a GH releasing peptide-2 test reflect the severity of hypopituitarism and the postoperative recovery of GH secretion in patients with non-functioning pituitary adenomas. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0288. 2019 67, 167-175
8. Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H Diagnosis

and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: Clinical guidelines of the Japan Endocrine Society *Endocri J.* 2020 in press

9. Suda K, Fukuoka H, Yamazaki Y, Shigemura K, Mukai M, Odake Y, Matsumoto R, Bnado H, Takahashi M, Iguchi G, Fujisawa M, Oka M, Ono Katsuhiko, Chihara K, Sasano H, Ogawa W, Takahashi Y. Cardiac myxoma caused by fumarate hydratase gene deletion in patients with cortisol-secreting adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 in press
 10. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, Takahashi Y Automimmune pituitary disease-New concepts with clinical implications (Review) *Endocri Rev* 2020 41 1-12 doi: 10.1210/endrev/bnz003.
 11. Takahashi Y. Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. (Review) *Eur J Endocrinol* 2020 Jan 1. e-pub
 12. Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Pituitary surgery's epidemiology using a national inpatient database in Japan. *Acta Neurochir (Wien)* 2020 in press.
 13. Yamamoto M, Takahashi Y Acromegaly and Gigantism: Acromegaly and colon neoplasms. InTech 2020 in press
 14. 高橋 裕 内科学書 改訂第9版 成人成長ホルモン分泌不全症 中山書店 5, 52-53 2019
 15. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体前葉機能低下症 中山書店 5, 47-52 2019
 16. 福岡秀規、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体前葉機能亢進症 中山書店 5, 38-47 2019
 17. 福岡秀規、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体腫瘍 中山書店 5, 53-56 2019
 18. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 empty sella 症候群 中山書店 5, 56-57 2019
 19. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 自己免疫性下垂体炎 中山書店 5, 57-59 2019
 20. 高橋 裕 内科学書 改訂第9版 成長発達障害 中山書店 5, 57-59 2019
 21. 高橋 裕 間脳下垂体疾患におけるトランジション-成人科の立場から- *最新医学*, 2019 74 637-641
 22. 高橋 裕 加齢とホルモンの連関 成長ホルモンと IGF-I *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2019 48 245-259
 23. 高橋 裕 NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患と NAFLD/NASH *日本臨床*, 2019 77 884-888
 24. 高橋 裕 今日の治療指針 (2020 年度版) 無月経・乳汁漏出症候群 医学書院 2020 801
 25. 高橋 裕 内科学 下垂体前葉機能低下症 朝倉書店 2020 in press
 26. 高橋 裕 内科学 下垂体前葉ホルモン単独欠損症 朝倉書店 2020 in press
 27. 高橋 裕 内科学 先端巨大症 朝倉書店 2020 in press
 28. 高橋 裕 今日の疾患辞典 下垂体機能低下症 プレシジョン 2020
 29. 高橋 裕 今日の疾患辞典 ACTH 単独欠損症 プレシジョン 2020
 30. 高橋 裕 今日の疾患辞典 成長ホルモン分泌不全性低身長症 プレシジョン 2020
 31. 高橋 裕 今日の疾患辞典 シーハン症候群 プレシジョン 2020
2. 学会発表
 1. Takahashi Y. (Invited speaker) Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage. The 16th International Pituitary Congress New Orleans 2019
 2. 高橋 裕 どうすれば新たな病気を発見できるのか?—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— (特別講演) 第84回岡山内分泌同好会 2019 4月岡山
 3. 高橋 裕 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 (特別講演) 糖尿病内分泌疾患診療を考える 岐阜 2019 5月岐阜

4. 高橋 裕 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（ランチョンセミナー）第92回内分泌学会学術総会 2019 5月仙台
5. 高橋 裕 先端巨大症の診断と治療 Update と下垂体炎のトピックス（ランチョンセミナー）第92回内分泌学会学術総会 2019 5月仙台
6. 高橋 裕 先端巨大症の薬物療法 Update（教育講演）第92回内分泌学会学術総会 2019 5月仙台
7. 福岡秀規、高橋 裕 難治性クッシング病の治療戦略（シンポジウム）第92回内分泌学会学術総会 2019 5月仙台
8. 高橋 裕 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—日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか？—（ランチョンセミナー）第19回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019 5月宮崎
9. 下垂体機能低下症のトランジション—成人の立場から（シンポジウム）高橋 裕 Forum on Growth Hormone Research 2019 5月神戸
10. 高橋 裕 下垂体疾患診療のパールとピットフォール（特別講演）Meet the expert 内分泌代謝疾患懇話会 2019 6月盛岡
11. 高橋 裕 どうすれば新たな病気を発見できるのか？—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—（特別講演）病態制御学内科学セミナー 2019 6月 福岡
12. 高橋 裕 内分泌機能検査をどう解釈したら良いのか—症例から学びよりプロフェッショナルを目指そう—（特別講演）Endocrine Diabetes Seminar in Yokohama 2019 6月横浜
13. 高橋 裕 iPS細胞を用いた下垂体疾患の病態解明（ランチョンセミナー）第37回内分泌代謝学サマーセミナー2019 7月下呂
14. 高橋 裕 下垂体炎のトピックスと Update（特別講演）おおいた内分泌糖尿病セミナー 2019 7月別府
15. 高橋 裕 下垂体炎のトピックスと Update（特別講演）明日からいかに内分泌セミナー—2019 9月大阪
16. 高橋 裕 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—日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか？—（特別講演）第90回静岡内分泌研究会 2019 11月静岡
17. 疾患 iPS細胞を用いた下垂体疾患モデルの樹立と機序の解明（シンポジウム）高橋 裕 第40回日本炎症・再生医学会 2019 11月神戸
18. 田原重志、服部裕次郎、寺本紳一郎、福田いずみ、杉原仁、井野元智恵、長村義之、寺本明、森田明夫. 自己免疫性下垂体炎に対する経鼻的生検術の実際. 第46回日本神経内分泌学会 2019年10月 東京
19. 田原重志、服部裕次郎、寺本紳一郎、石坂栄太郎、吉田陽一、山王直子、寺本明、森田明夫. クッシング病に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の治療成績と長期予後—特にmicroadenomaにおける検討—. 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会 2019年10月 大阪
20. 大野万葉, 福田いずみ, 曾我彬美, 田原重志, 森田明夫, 杉原仁. 下垂体偶発腫と症候性下垂体腫瘍の比較. 第92回日本内分泌学会学術総会 2019年5月 仙台
21. 服部裕次郎, 田原重志, 麻生将太郎, 松居宏樹, 伏見清秀, 康永秀生, 森田明夫. ビックデータをを用いた下垂体手術の疫学的検討. 第29回臨床内分泌代謝アップデート 2019年11月 高知
22. 大山健一, 田原重志, 廣畑倫生, 展広智, 山王直子, 寺本明, 森田明夫, 松野彰. 無症候性下垂体部腫瘍に対する治療適応とタイミング. 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会 2019年10月 大阪
23. 名尾敬子、安藤久恵、鈴木綾子、長峯朋子、山口祐司、長尾元嗣、原田太郎、稲垣恭子、田原重志、寺崎美佳、井野元智恵、長村義之、福田いずみ、杉原仁. 治療に難渋した巨大下垂体腺腫による若年性先端巨大症の一例. 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 2019年9月 東京
24. 高橋 裕 日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか？（教育講演）第20回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2020 2月京都