

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する研究

研究代表者

有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科・糖尿病・内分泌内科学・教授

研究分担者

沖隆 浜松医科大学・医学部・教授
中里 雅光 宮崎大学・医学部・教授
岩崎 泰正 高知大学・教育研究部・教授
高野 幸路 北里大学・医学部・准教授
山田 正信 群馬大学・大学院医学系研究科・教授
菅原 明 東北大学・大学院医学系研究科・教授
梶村 益久 藤田医科大学・医学部・教授
高橋 裕 神戸大学・大学院医学研究科・准教授
田原 重志 日本医科大学・医学部・准教授
大月 道夫 大阪大学・大学院医学系研究科・講師
井野元 智恵 東海大学・医学部・講師
蔭山 和則 弘前大学・大学院医学系研究科・准教授
堀川 玲子 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・内分泌代謝科・診療部長
杉野 法広 山口大学・大学院医学系研究科・教授
横山 徹爾 国立保健医療科学院・生涯健康研究部・部長
水野 晴夫 藤田医科大学・医学部・小児内分泌学・教授
西岡 宏 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
有安 宏之 和歌山県立医科大学・医学部・講師
伊達木 澄人 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・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・臨床研究センター長
山田 正三 虎の門病院・間脳下垂体外科・部長
柳瀬 敏彦 福岡大学・医学部・内分泌糖尿病内科・教授
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
神崎 晋 鳥取大学・医学部・周産期小児医学・教授

研究協力者

岩間 信太郎 名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
高木 博史 名古屋大学・医学部附属病院・助教
堀口 和彦 群馬大学大学院医学系研究科・内分泌代謝内科学・助教
井口 元三 神戸大学・保健管理センター／医学研究科病態情報学・准教授
福岡 秀規 神戸大学・医学部附属病院・助教
山本 雅昭 神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究要旨

疾患を ACTH 分泌異常症・GH 分泌異常症(成人)・GH 分泌異常症(小児)・TSH 分泌異常症・PRL 分泌異

常症・ゴナドトロピン分泌異常症・バソプレシン分泌異常症および腎性尿崩症・偶発的下垂体腫瘍・自己免疫性視床下部下垂体炎に分類し、それぞれの診療ガイドラインの問題点を検討のうえ、診療ガイドラインの策定・改訂を行った。

A. 研究目的

間脳下垂体疾患の診療に資する診断ガイドラインを策定する。

B. 研究方法

疾患をACTH分泌異常症・GH分泌異常症(成人)・GH分泌異常症(小児)症・TSH分泌異常症・PRL分泌異常・ゴナドトロピン分泌異常症・バソプレシン分泌異常症および腎性尿崩症・偶発的下垂体腫瘍・自己免疫性視床下部下垂体炎に分類し、それぞれの疾患を担当するチームにおいて最新の文献や諸外国の診療ガイドラインを参考にして現行の診療ガイドラインにおける問題点を明らかにしたうえで、診療ガイドラインの策定・改訂を行った。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

クッシング病の診断と治療の手引きでは、保健適応となっている方法や薬剤を用いるように改訂した。治療においては、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が、急激な血中コルチゾール低下によってサイトカインストーム等が生じる例もあり、注意深い観察や十分なグルココルチコイド補充が必要である事を追記した。

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。

小児GH分泌不全症については、主症候の成長障害の定義について、平成26年度版では、頭蓋内器質的疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合には、成長速度低下が「2年以上にわたるか否かを問わず」とされていたが、2年未満の場合、どの程度の観察期間が必要かを明確にする必要性についても議論があった。このような議論を踏まえ、主症候の中に「頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は2年未満でもよい」とし、注として6か月～1年間の成長速度が標準値の-1.5SD以下で経過していることを目安とすることを附記した。

小児期から成人期への移行については、一定期間投薬を中止して、IGF-1を参考にしながら、原因疾患などを総合的に考慮して、成長ホルモン分泌刺激試験を行い、再評価する必要があることを手引きに記載した。

下垂体性TSH分泌亢進症では、TSH不適合分泌症候群(SITSH)を示す疾患群の鑑別診断をより容易とするように、参考事項の項目に、見かけ上のSITSHを

示す病態について追加した。また、甲状腺ホルモン不応症との鑑別診断が可能となるように、改訂案を作成した。下垂体性TSH分泌低下症に関しては、検査所見の項目については、重要な検査所見を上位に配置し、間脳下垂体に器質的疾患を認める場合と、認めない場合で確実例の診断を分けた。さらに除外項目に非甲状腺疾患(低T3症候群)を除外する必要性を考慮し、TRH試験の注意点を追加し、改訂案を作成した。

高PRL血症について、主症候では男女共通項目の追記、検査所見では各施設での基準値の違いを考慮した高PRL血症の判定基準の変更を行った。また高PRL血症の鑑別診断に関しては、下垂体病変における先端巨大症(PRL同時産生)の追記、高PRL血症をきたす薬剤に関しては最近使用されるようになった薬剤を追記した。

PRL分泌低下症について、検査所見では各施設での基準値の違いを考慮したPRL低下の判定基準の変更を行った。また下垂体腫瘍患者にTRH負荷試験を施行する場合のリスクに関して追記を行なった。

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の定義及び小児における中枢性思春期早発症の定義、これら疾患の診断等に配慮した診断基準改定版を作成した。治療においては、男性ゴナドトロピン分泌低下症、小児女性ゴナドトロピン分泌低下症、成人女性ゴナドトロピン分泌低下症と分けて記載し、他学会の手引きとも整合性がとれるように配慮した。

バソプレシン分泌異常症については、体重に基づいた多尿の定義、小児における多尿の定義、SIADHにおける尿浸透圧の基準、中枢性尿崩症の診断に用いる高張食塩水負荷試験と水制限試験の注意点、高ナトリウム血症を呈する場合の腎性尿崩症の診断等に配慮した診断基準改定版を作成した。特に脱水が高度で負荷試験を行うことが困難な場合も想定して、診断基準を改訂した。治療において

は、SIADHの低ナトリウム血症の補正に際して急激に血清ナトリウム濃度が上昇した際には血清ナトリウム濃度を再度低下させることを推奨する指針を加えた。

偶発的下垂体腫瘍については、従来の偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)の診療ガイドラインでは下垂体腺腫のみを対象としていた。しかし下垂体部にはラトケ嚢胞に代表される嚢胞性病変や、他の下垂体疾患も多いため、今回はこれらの病変も対象とした。偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)の対象は腫瘍性病変、腫瘍類似疾患、および非腫瘍性疾患と多岐にわたるため、疾患の一覧表を作成した。

下垂体腺腫に関する手術適応は従来と変更点はなかった。一方、経過観察を行う場合、若年者の増殖能の高い下垂体腺腫や、下垂体腺腫以外の悪性腫瘍の可能性もあることから、当初3ヶ月後にも画像、および内分泌機能の検査を行うこととした。また、進行性の下垂体機能低下症がある場合には手術を考慮することと記載した。また、下垂体機能低下症がある場合には適切な補充療法を行うことと明記した。

最後に日本脳ドック学会からも無症候性脳腫瘍に関するガイドラインがでており、これと大きな相違がないことを確認した。

リンパ球性下垂体前葉炎、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎、リンパ球性汎下垂体炎それぞれについて、画像検査および病理所見で異常を呈する部位を明示し、診断基準を明確にした。

これまで(参考)としていたIgG4関連下垂体炎について、諸外国の診断基準およびIgG4関連疾患(指定難病300)の診断基準を参考にしつつ、新たに診断と治療の手引きを作成した。

改訂版は日本内分泌学会の承認を経て公表した。

D. 考察

るためには、内科、小児科、脳外科、婦人科など、多くの領域における専門家の意見を集約する必要がある。今年度に日本内分泌学会における承認を経て、公表された診療ガイドラインは多くの領域の専門家の意見を十分に反映したものとなった。

E. 結論

間脳下垂体疾患および腎性尿崩症の診療ガイドラインの策定・改訂を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

間脳下垂体疾患の診療ガイドラインを策定す

別紙 4 参照

2. 学会発表

別紙 5 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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