

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 島津 章

平成 29（2017）年 3 月



## 目 次

### I. 総括研究報告

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 p. 1  
島津章

- (資料 1.) 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き
- (資料 2.) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き
- (資料 3.) プロラクチン分泌過剰症の診断と治療の手引き
- (資料 4.) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き
- (資料 5.) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き
- (資料 6.) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き
- (資料 7.) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き
- (資料 8.) 下垂体前葉機能低下症の診断と治療の手引き
- (資料 9.) 偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き
- (資料 10.) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 p. 77

III. 研究成果の刊行物・別刷 p. 97

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 28 年度 総括研究報告書

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

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：難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機能障害を呈する 17 疾患について、診断基準と治療方針の概要をまとめた診断と治療の手引きを公表しており、広く診療の現場に用いられている。今回、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するため、これまでの診断基準を見直し、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。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することが目的である。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされないと合併症の悪化、QOL の低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見・診断と有効な治療に結びつけることが重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。

研究班を 9 つのグループ（GH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、PRL 分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、TSH 分泌異常症、偶発的下垂体腫瘍、自己免疫性視床下部下垂体炎、遺伝子異常に基づく複合下垂体機能低下症）に分けて改訂作業を行った。その結果、先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、プロラクチン分泌過剰症、バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)、バソプレシン分泌過剰症（SIADH）、下垂体性ゴナドトロピン産生腫瘍、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症(GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症)、偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して診断と治療の手引きを改訂した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインにより、効率のよい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。個別の患者に対するフィードバックと伸び続ける総医療費に対する国民負担の軽減にも結びつくと考えられる。

## 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

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

山田正三 虎の門病院 間脳下垂体外科  
副院長

柳瀬敏彦 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病  
内科 教授

沖隆 浜松医科大学 地域家庭医療学 特  
任教授

中里雅光 宮崎大学医学部 神経呼吸内分  
泌代謝学 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

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

高野幸路 北里大学医学部 内分泌代謝内  
科学 准教授

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

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

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 教授

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

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

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 講師

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

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

蔭山和則 弘前大学大学院 医学研究科 内  
分泌代謝内科学 講師

清水力 北海道大学病院 検査・輸血部 准  
教授

## 研究協力者

大磯ユタカ 名古屋大学大学院 医学系研  
究科 名誉教授

千原和夫 兵庫県立加古川医療センター  
名誉院長

横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研  
究部 部長

堀川玲子 国立成育医療研究センター生体  
防御系内科部内分泌代謝科 医長

肥塚直美 東京女子医科大学 理事

石川三衛 国際医療福祉大学 教授

片上秀喜 甲南加古川病院 内科部長

## A. 研究目的

本研究班の前身である難治性疾患克服  
研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調  
査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機  
能障害を呈する疾患の病態、診断、治療につ  
いて先端的な研究をすすめ、ゴナドトロピ  
ン分泌異常症、プロラクチン(PRL)分泌異  
常症、成長ホルモン(GH)分泌異常症、甲状  
腺刺激ホルモン(TSH)分泌異常症、副腎皮  
質刺激ホルモン(ACTH)分泌異常症、バン  
プレシン分泌異常症、自己免疫性視床下部  
下垂体炎、偶発的下垂体腫瘍など計 17 疾患  
について、診断基準と治療方針をまとめた  
診断と治療の手引きを公表しており、広く  
診療の現場に用いられている。今回、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、これまでの診断基準を見直し、  
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。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することを目的とした。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされないと合併症の悪化、QOLの低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見・診断と有効な治療に結びつけることが重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。本研究班では、代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。

## B. 研究方法

1) 診療ガイドライン作成グループ：診断基準と治療法の改訂にむけ、研究班を9チームに分割して、現行の診断基準や治療法の問題点について、臨床データを交えて改訂作業をすすめた。

2) GH分泌異常症（GH分泌不全性低身長症、成人GH分泌不全症、先端巨大症および下垂体性巨人症）に関する作業チーム（山田正三、横谷、有田、高野、高橋、大月）：早期診断に役立つ診断基準を改訂し、種々の治療法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。

3) ACTH分泌異常症（クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH分泌低下症）に関する作業チーム（山田正三、柳瀬、

沖、岩崎、菅原、蔭山）：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。

4) PRL分泌異常症（PRL分泌過剰症、PRL分泌低下症）に関する作業チーム（峯岸、中里、島津）：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。

5) バソプレシン分泌異常症（バソプレシン分泌過剰症(SIADH)、バソプレシン分泌低下症(尿崩症))に関する作業チーム（有馬、梶村）：新たなAVP(バソプレシン)測定法が導入され、SIADHおよび中枢性尿崩症の診断の見直しのため、カットオフ値の検討を行う。欧米でSIADHの治療薬として認可されているバソプレシンV2受容体拮抗剤の我が国における導入に協力する。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。

6) ゴナドトロピン分泌異常症(下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症)に関する作業チーム（峯岸、横谷、清水）：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。

7) TSH分泌異常症に関する作業チーム（山田正信、大月、清水）：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。

8) 偶発的下垂体腫瘍に関する作業チーム (有田、田原、井野元)：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。

9) 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する作業チーム (高橋、梶村、島津)：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を提示する。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。対象者の個人情報が漏洩しないよう資料や解析データは万全の防御システムを持って厳重に管理し、また個人情報の秘匿化を行う。

## C. 研究結果

1) GH 分泌異常症 (先端巨大症・下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症)

下垂体性 GH 分泌亢進症 (先端巨大症・下垂体性巨人症) における診断と治療の手引き：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、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た。治療方針に有用な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診断と治療の手引き：小児特定疾病に規定されており、現行の基準を踏襲した。小児期から青年～成人期への移行期医療の重要性を追記した。

成人 GH 分泌不全症における診断と治療の手引き：平成 26 年度改訂案を採用した。

2) ACTH 分泌異常症 (クッシング病/サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症)

クッシング病の診断と治療の手引き：診断基準として、スクリーニング検査および確定診断のための検査の区別を行った。確定診断の検査として、日内変動の消失、CRH 試験、静脈洞サンプリングを採用した。クッシング病の治療として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 を改善させることを目的とした。

ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き：副腎性の副腎皮質機能低下症の診断基準に合わせて臨床症状の記載を変更した。副腎皮質ホルモンによる補充療法の実際を示した。患者には副腎不全カードの携帯を勧め、患者教育の重要性を示した。

3) PRL 分泌異常症 (PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症)

PRL 分泌過剰症の診断と治療の手引き：症状の記載を変更した。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、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 分泌低下症の診断と治療の手引き：変更点はない。

4) バゾプレシン分泌異常症 (バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)、バゾプレシン分泌低下症(尿崩症))

バゾプレシン分泌低下症 (中枢性尿崩症) の診断と治療の手引き：血漿バゾプレシン測定キットの変更のため、バゾプレシン基準値の検討が必要であるが、カットオフ値の設定は困難であり、今後の課題である。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た治療の実際について解説を加えた。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き：SIADH そのものの診断と原疾患の診断が重要である。治療に関し、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。異所性バゾプレシン産生腫瘍の場合、バゾプレシン V2 受容体拮抗薬が投与可能である。

5) ゴナドトロピン分泌異常症(下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症)

ゴナドトロピン産生腫瘍の診断基準：成人女性では卵巣腫大がみられる。検査所見として、ゴナドトロピンサブユニットのみ高値を示す例がある。

ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き：診断基準に変更はない。治療の基本は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得であり、挙児希望の有無により治療法は異なる。

6) TSH 分泌異常症 (TSH 産生腫瘍、TSH 分泌低下症)

TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き：

下垂体性 TSH 分泌亢進の病態を記載し、TSH 産生腫瘍との鑑別に資する。TSH 産生腫瘍に対し外科的に経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術が行われる。薬物療法ではソマトスタチンアナログ製剤の有効性が期待される。

TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き：甲状腺ホルモンの補充療法の実際を示した。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。

7) 偶発的下垂体腫瘍

偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き：これまで曖昧であった偶発腫の定義を明確化した。つまり、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とした。主に実質性病変とし、ラトケ嚢胞などの嚢胞性病変は原則除外した。治療方針決定のため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。

8) 自己免疫性視床下部下垂体炎

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き：まえがきに視床下部下垂体炎の概念を記載した。近年注目されている IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体炎および免疫チェックポイント阻害剤などの薬剤性下垂体炎について言及した。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、ステロイド治療の適否を十分に検討し、治療前に病変部の生検による組織学的検索を推奨した。

#### D. 考察

間脳下垂体機能障害を呈する疾患について、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、新しい治療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改訂を行った。その結果、1) 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き、2) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き、3) プロラクチン分泌過剰症の診断と治療の手引き、4) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き、5) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き、6) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療の手引き、7) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き、8) 下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症）の診断と治療の手引き、9) 偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引き、10) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引きが平成 26～28 年度の研究事業として策定された。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、今後も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。

間脳下垂体機能障害を呈する疾患は、多種多様な原因により引き起こされる。内分泌障害の面から、ゴナドトロピン分泌異常症、PRL 分泌異常症、GH 分泌異常症、TSH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、バゾプレシン分泌異常症に大きく分類され、それぞれ分泌亢進症と分泌低下症がある。これらの機能的診断名は必ずしも一般化されておらず、疾病登録において混乱の原因となっていることも今後解決すべき課題である。

#### E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、PRL 分泌過剰症、バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）、バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症）、偶発性下垂体腫瘍（インシデンタローマ）、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して診断と治療の手引きを改訂した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインにより、効率よい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。

#### F. 健康危険情報

特記すべきものなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### ・島津章

1. 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, 2017,3.
2. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-thyrotropin autoantibodies in patients with macro-thyrotropin and long-term changes in macro-thyrotropin and serum thyrotropin levels. *Thyroid*, 27(2), 138-146, 2017,2.
3. 島津章: 中枢神経病変 下垂体炎を中心に. 特集「IgG4 関連疾患: 全身から肝胆膵の病態に迫る」, *肝胆膵*, 73(4), 577-583, 2016年10月.
4. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(4), 603-608, 2016,4.
5. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T, Hilliard A, Tian C, Sauter

N, Biller BMK, Bertagna X. Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*, 19(2), 138-148, 2016,4.

6. Shimatsu A, Nagashima M, Hashigaki S, Ohki N, Chihara K. Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly. *Endocrine Journal*, 63(4), 337-347, 2016,4.

#### ・横谷進

1. Katsumata N, Shimatsu A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, Yokoya S, Tatsumi KI, Mochizuki T, Anzo M, Tanaka T. Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan. *Endocr J*, 63(10), 933-936, 2016,10.
2. Maeda E, Higashi T, Hasegawa T, Yokoya S, Mochizuki T, Ishii T, Ito J, Kanzaki S, Shimatsu A, Takano K, Tajima T, Tanaka H, Tanahashi Y, Teramoto A, Nagai T, Hanew K, Horikawa R, Yorifuji T, Wada N, Tanaka T. Effects of financial support on treatment of adolescents with growth hormone deficiency: a retrospective study in Japan. *BMC Health Serv Res*, 16(1), 602, 2016,10.
3. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R,

Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol*, 25(2), 45-57, 2016,4.

• 峯岸敬

1. Suwa H, Kishi H, Imai F, Nakao K, Hirakawa T, Minegish T. Retinoic acid enhances progesterone production via the cAMP/PKA signaling pathway in immature rat granulosa cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 8, 62-67, 2016,8.

• 山田正三

1. Edo N1, Morita K, Suzuki H, Takeshita A, Miyakawa M, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Takeuchi Y. Low insulin resistance after surgery predicts poor GH suppression one year after complete resection for acromegaly: a retrospective study. *Endocr J*, 63(5), 469-477, 2016.

• 柳瀬敏彦

1. Akehi Y, Hashimoto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiyama T, Yanase T. Postpartum hypothalamic adrenal

insufficiency with remission: A rare case. *Endocrine J*, 64(2), 157-162, 2017,2.

2. Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiyama T, Yanase T. Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line. *PLOS ONE*, 11(10), e0164131, 2016,10.
3. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.

• 沖隆

1. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.

2. Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv*, 2(8), e1501723, 2016,8.
- 有田和徳
1. Fujio S, Takano K, Arimura H, Habu M, Bohara M, Hirano H, Hanaya R, Nishio Y, Koriyama C, Kinoshita Y, Arita K. Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 175(4), 325-333, 2016,10.
  2. Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K. The surgical side effects of pseudocapsular resection in non-functioning pituitary adenomas. *World Neurosurgery*, 93, 430-435, 2016,9.
  3. Arimura H, Hashiguchi H, Yamamoto K, Shinnakasu A, Arimura A, Kikuchi A, Deguchi T, Habu M, Fujio S, Arita K, Nishio Y. Investigation of the clinical significance of the growth hormone-releasing peptide-2 test for the diagnosis of secondary adrenal failure. *Endocrine Journal*, 63(6), 533-544, 2016,6.
  4. Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Ohtaki M, Usui S, Arita K, Sugiyama K, Kurisu K. Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors. *Neurosurgical Review*, 39(2), 207-213, 2016,4.
- 岩崎泰正
1. Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Murao K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T. Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J Biol Chem*, 292(26), 10791-10800, 2017,1.
  2. Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H. CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR $\alpha$ . *Sci Rep*, 6, 39182, 2016,12.
  3. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S.

- Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J*, 63(9), 765-784, 2016,9.
4. Kaulage M, Maji B, Bhat J, Iwasaki Y, Chatterjee S, Bhattacharya S, Muniyappa K. Discovery and Structural Characterization of G-quadruplex DNA in Human Acetyl-CoA Carboxylase Gene Promoters: Its Role in Transcriptional Regulation and as a Therapeutic Target for Human Disease. *J Med Chem*, 59(10), 5035-5050, 2016,5.
  5. 岩崎泰正: 下垂体におけるプロオピオメラノコルチン遺伝子発現調節機構に関する研究, 日本下垂体研究会誌, 4, 1-5, 2017年.
  6. 岩崎泰正: 内分泌刺激試験の必要性は?, 総合診療, 27, 1084, 2017年.
  7. 西山充, 岩崎泰正: 下垂体前葉機能低下症, 最新医学, 71, 1913-1919, 2016年.
- ・山田正信
    1. Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(2), 566-575, 2017,2.
  - ・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, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 27, 5, 2016.
    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, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 27, 60, 2016.
  - ・有馬寛
    1. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci*, 78(4), 349-358, 2017,2.
    2. 岩間信太郎、有馬寛: 免疫チェックポイント阻害療法における免疫性有害事象, *Current Therapy*, 35(2), 63-67, 2017年2月.
    3. 有馬寛: 中枢性尿崩症の病態と治療, *名古屋内科医会会誌*, 149, 60-72, 2017年2月.
    4. Iwata N, Iwama S, Sugimura Y, Yasuda Y, Nakashima K, Takeuchi S, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Goto M, Banno R, Caturegli P, Koike T, Oshida Y, Arima H. Anti-pituitary antibodies against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis. *Pituitary*, 2016,11.
    5. 有馬寛: ADH 分泌異常症, 新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床, 71(10), 1908-1912, 2016年10月.
    6. 有馬寛: 低 Na 血症と骨粗鬆症・骨折との関係: スステマティッ

レビューとメタ解析, Fluid Management Renaissance, 6(3), 75-76, 2016年7月.

・ 梶村益久

1. Shibue K, Fujii T, Goto H, Yamashita Y, Sugimura Y, Tanji M, Yasoda A, Inagaki N. Rapid exacerbation of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Medicine (Baltimore)*, 96(9), e6034, 2017,3.
2. Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S, Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y. NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats. *Exp Neurol*, 287, 65-74, 2017,1.
3. Takeuchi S, Iwama S, Takagi H, Kiyota A, Nakashima K, Izumida H, Fujisawa H, Iwata N, Suga H, Watanabe T, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y. Tomosyn Negatively Regulates Arginine Vasopressin Secretion in Embryonic Stem Cell-Derived Neurons. *PLoS One*, 11(10), e0164544, 2016,10.
4. Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y,

Arima H, Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y. Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments. *J Am Soc Nephrol*, 27(3), 766-780, 2016,5.

・ 高橋裕

1. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. *Endocr J*, 63(11), 953-963, 2016,11.
2. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep*, 6, 34605, 2016,10.
3. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. *Growth Horm IGF Res*, 29, 4-10, 2016,8.
4. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. *Internal*

- Med, 55(13), 1685-1690, 2016.
5. Matsumoto R, Takahashi Y. Teromere A complex end of a chromosome; Telomeres and cellular sensecne in metabolic and endocrine disease. In Tech, Chapter 7, 143-162, 2016.
  6. 高橋裕: 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク, 最新医学, 71, 63-66, 2016.
  7. 坂東弘教、井口元三、高橋裕: トピックス 新たな疾患概念 抗PIT-1 抗体症候群, 医学の歩み, Vol.257, No.12, 1256-1258, 2016.
  8. 高橋裕: 老化に伴う内分泌系の変化と栄養・代謝, 基礎老化研究, 40, 31-36, 2016.
  9. 高橋裕: 内分泌疾患におけるアンメットメディカルニーズ 下垂体前葉疾患, ホルモンと臨床, 62, 3-8, 2016.
  10. 高橋裕: 下垂体疾患~新しい治療薬への期待, Medical Practice, Vol.33, No.11, 1672-1675, 2016.
  11. 高橋裕: 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症, Medicina, 53, 2091-2094, 2016.
  12. 高橋裕: 疾患特異的 iPS 細胞の下垂体疾患への応用, BIO clinica, 31, 48-50, 2016.
- ・大月道夫
1. Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, Otsuki M, Shimomura I. Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients. Endocr J, 63(11), 965-976, 2016,11.
  2. Otsuki M, Kitamura T, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai M, Morita S, Kasayama S, Shimomura I, Koga M. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. Endocr J, 63(11), 1017-1023, 2016,11.
  3. Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, Mukai K, Onodera T, Miyata Y, Hamasaki T, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, Otsuki M, Shimomura I. Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease. Endocr J, 63(6), 545-554, 2016,6.
- ・片上秀喜
1. 片上秀喜: リンパ球性下垂体炎, medicina, 53(13), 2122-2128, 2016年12月.
  2. Fukuoka K, Katakami H, Matsutani M, Nishikawa R. Human chorionic gonadotropin is detected in cerebrospinal fluid of most germinomas and may be a prognostic factor: assessment using by a highly sensitive enzyme immunoassay. Journal of Neurosurgery: Pediatrics. 18(5), 573-577, 2016,11.

3. 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: 下垂体腺腫摘除手術の術野血あるいは海綿静脈洞サンプリング血中の視床下部ホルモン測定によるヒト視床下部機能の評価, 本内分泌学会雑誌, 92(suppl), 14-16, 2016年7月.
  4. Tadokoro R, Katakami H, Taniyama M. A case of metastatic pancreatic neuroendocrine tumor that progressed to ectopic ACTH syndrome with GHRH production. *Internal Medicine*, 55(20), 2983, 2016.
  5. Murakami K, Katakami H, Sasano K. Pancreatic Solitary Fibrous Tumor Causing Ectopic Adrenocorticotrop Hormone Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 436, 268-273, 2016.
  6. Ohara N, Katakami H, Kamoi K. Graves' disease and isolated adrenocorticotropin deficiency relating to a biologically inactive form of adrenocorticotrop hormone : A case report and literature review. *Internal Medicine*, 55(18), 2649-2658, 2016.
- ・清水力
1. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi T, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline, *Endocri J*, 63(9), 765-784, 2016,9.
2. Omotehara S, Nishida M, Satoh M, Inoue M, Kudoh Y, Horie T, Homma A, Nakamaru Y, Hatanaka KC, Shimizu C. Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. *J Med Ultrason* (2001), 43(2), 257-262, 2016,4.
2. 学会発表
- ・島津章
1. 島津章: 免疫チェックポイント阻害薬における内分泌障害その対策, 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会, 兵庫, 2017年7月.
  2. 島津章: 下垂体疾患の診療 Update, 第6回内分泌・代謝疾患セミナー, 長崎, 2017年6月.
  3. 田原重志, 浜野久美子, 亀田亘, 西澤茂, 清水力, 田中祐司, 金子朋美, 村上真美, 島津章: Efficacy and safety of pasireotide LAR in Japanese patients with acromegaly and pituitary gigantism: A randomized, multicenter, phase II trial results. 第89回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016年4月.
- ・横谷進
1. Yokoya S. Long term outcome of



daily rhGH treatment in short children born SGA –Follow up to near adult height-. 第 61 回日本新生児成育医学会・学術集会, 大阪, 2016,12.

・中里雅光

1. 米川忠人, 中里雅光: 口渴感の乏しい中枢性尿崩症を呈する頭蓋咽頭腫術後患者に対して DDAVP 皮下注射から口腔内崩壊錠へ切り替えた 3 症例, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2017 年 2 月
2. 米川忠人, 山口秀樹, 中里雅光: 間質性肺炎を合併した GH1 欠損症の一例, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
3. 米川 忠人, 山口秀樹 清水浩一郎, 中里雅光: 女性高プロラクチン血症患者の臨床転帰, 第 89 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2016 年 4 月
4. 山口秀樹, 米川忠人, 清水浩一郎, 迫田秀之, 吉田守克, 宮里幹也, 中里雅光: 新規キスペプチン受容体変異 (Pro147Leu) による思春期欠損症の機能解析, 第 89 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2016 年 4 月

・山田正信

1. 堀口和彦, 松本俊一, 吉野聡, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋谷信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 先端巨大症における中枢性甲状

腺機能低下症の特徴, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.

2. 小澤厚志, 山田正信: 寒冷環境下での視床下部-下垂体-甲状腺系における TRH の役割, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.
3. 渡邊琢也, 山田正信: 視床下部-下垂体-甲状腺系のレプチンによる制御機構の解析, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月.
4. 堀口和彦, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋谷信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 先端巨大症と非機能性下垂体腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴, 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月.

・菅原明

1. レハナ・パービン, 箱田明子, 島田洋樹, 清水恭子, 野呂英理香, 岩崎泰正, 横山敦, 菅原明: グルココルチコイドによる Pomc 遺伝子転写抑制における転写因子 NeuroD1 の作用, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2017 年 2 月
2. Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Shimizu K, Yokoyama A, Sugawara A. Involvement of NeuroD1 on the negative regulation of Pomc expression by glucocorticoid in AtT20 cells. The

Endocrine Society 98th Annual Meeting, Boston, 2016,4

・有馬寛

1. 有馬寛: A new in vitro model using mouse iPS cells to study endoplasmic reticulum stress in vasopressin neurons, 第94回日本生理学会, 静岡, 2017年3月
2. 椽谷昌佳, 萩原大輔, 宮田崇, 森下啓明, 光本一樹, 須賀英隆, 有馬寛: 4-PBA は家族性中枢性尿崩症の小胞体ストレスを軽減するーモデルマウスを用いた検討ー, 第27回バソプレシン研究会, 東京, 2017年1月
3. 桜井華奈子, 山下りか, 新妻さつき, 上野孝之, 岩間信太郎, 梶村益久, 在原善英: 妊娠後期発祥のリンパ球性漏斗下垂体後葉炎による尿崩症の一例 第25回臨床内分泌 Update, 埼玉, 2016年11月
4. 小林朋子, 岩間信太郎, 安田康紀, 岩田尚子, 梶村益久, 安藤雄一, 秋山真志, 長谷川好規, 有馬寛: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 (臨床研究第一報), 第25回臨床内分泌 Update, 埼玉, 2016年11月
5. 岩田尚子, 岩間信太郎, 安田康紀, 梶村益久, 有馬寛: IgG4 関連下垂体炎における抗下垂体抗体の解析, 第43回神経内分泌学会総会, 静岡, 2016年10月
6. 有馬寛: 低ナトリウム血症, 第26回臨床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2016年11月
7. 有馬寛: 間脳下垂体「後葉疾患」, 第3回生涯教育講習会 (日本内分泌学会), 埼玉, 2016年11月
8. Naoko Iwata, Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Yoshinori Yasuda, Hiroshi Arima. Autoantibodies against corticotrophs as a biomarker for IgG4-related hypophysitis. Neuroscience 2016, San Diego, 2016,11.
9. 椽谷昌佳, 萩原大輔, 宮田崇, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: 家族性中枢性尿崩症モデルマウスに対するケミカルシヤペロン 4-Phenylbutyric acid の治療効果の検討, 第43回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016年10月
10. 萩原大輔, 宮田崇, 椽谷昌佳, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: バソプレシンニューロンと小胞体ストレス 第43回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016年10月
11. 笠井貴敏, 須賀英隆, 榊原真弓, 大曾根親文, 水野正明, 有馬寛: ヒト多能性幹細胞から下垂体前葉と視床下部の同時誘導, 第43回日本神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016年10月
12. 須賀英隆, 光本一樹, 山田登美子, 加納麻弓子, 水野正明, 有馬寛: マウス ES 細胞から視床下部神経への誘導法ではグリア細胞も出現する, 第43回日本神経内分

- 泌学会学術集会, 静岡, 2016 年 10 月
13. 岩間信太郎、小林朋子、安田康紀、岩田尚子、横田憲二、梶村益久、安藤雄一、秋山真志、有馬寛: イピリムマブ誘発下垂体炎 2 例の下垂体機能検査および MRI 画像変化に関する検討, 第 43 回神経内分泌学会総会, 静岡, 2016 年 10 月
  14. 岩間信太郎、有馬寛: 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム, 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2016 年 9 月
  15. 萩原大輔, 椛谷昌佳, 盧文君, 東慶成, 森下啓明, 有馬寛: AVP-Venus マウスの視床下部器官培養における AVP 大細胞性ニューロンの検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
  16. 笠井貴敏、須賀英隆、大曾根親文、水野正明、有馬寛: ヒト iPS 細胞から下垂体前葉組織への分化誘導, 第 89 回日本内分泌学会学術集会総会, 京都, 2016 年 4 月
  17. 光本一樹、須賀英隆、山田登美子、有馬寛: 家族性中枢性尿崩症における疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明へ, 第 89 回日本内分泌学会学術集会総会, 京都, 2016 年 4 月
  18. 岩間信太郎、梶村益久、安田康紀、岩田尚子、中島孝太郎、有馬寛: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーである抗ラブフィリン 3A 抗体の小児例における有用性の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月
- ・梶村益久
1. 梶村益久: 低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群 —病態と治療—, 第 27 回バゾプレシン研究会, 2017 年.
  2. 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 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  3. 中島孝太郎、梶村益久、安田康紀、岩田尚子、岩間信太郎、有馬寛: 下垂体後葉において Rabphilin3a と相互作用する 120kDa 蛋白の同定とその機能解析, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  4. 岩間信太郎、梶村益久、安田康紀、岩田尚子、中島孝太郎、有馬寛: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーである抗ラブフィリン 3A 抗体の小児例における有用性の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年
  5. 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: 尿崩症で発症し下垂体炎が疑われた症例における血中 IgG4、組織像と抗 Rabphilin-3A 抗体の検討, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016 年

6. Naoko Iwata, Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Yoshinori Yasuda, Hiroshi Arima. Autoantibodies against corticotrophs as a biomarker for IgG4-related hypophysitis. *Neuroscience*, 2016.
  7. Suda K, Fukuoka H, Mukai M, Ono K, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nishizawa H, Takahashi M, Sasano H, Ogawa W, Takahashi Y. A case of cardiac myxoma and subclinical cushing syndrome associated with a novel mutation in fumarate hydratase (FH) gene and the significance of mutation in FH gene in adrenal tumors. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  8. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Mokubo A, Tojo K, Ogawa W, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome as a novel thymoma-associated endocrinopathy. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  9. 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. Increased prevalence of pancreatic cystic neoplasms in patients with acromegaly. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
  10. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. A novel action of IGF-I: IGF-I ameliorates hepatic fibrosis by inducing cellular senescence of hepatic stellate cells. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 下垂体疾患のパールとピットフォール-症例から学ぶ, 第 36 回日本脳神経外科コンgres 学術総会, 2016.
  2. 高橋裕: GH-IGF-I 系の病態と老化における意義, 第 43 回神経内分泌学会学術集会, 静岡, 2016.
  3. 高橋裕、坂東弘教、福岡秀規、井口元三: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念「抗 PIT-1 抗体症候群」, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.
  4. 高橋裕: 成長ホルモン分泌不全症におけるトランジションの課題とトピックス, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.
  5. Takahashi Y. The essential role of GH/IGF-I in liver. the 58th Annual Congress of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition Malaga, 2016.
  6. Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Ito J, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G,

Ogawa W, Takahashi Y. The usefulness of salivary cortisol for a marker of therapy evaluation in patients with Cushing's syndrome. The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2016.

・田原重志

1. 田原重志, 野村竜太郎, 服部裕次郎, 石坂栄太郎, 大山健一, 石井雄道, 安達忍, 鈴木一郎, 喜多村孝幸, 寺本 明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術における頭蓋内血管合併症とその対策, 一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016 年 9 月
2. 田原重志, 服部裕次郎, 石坂栄太郎, 大山健一, 石井雄道, 寺本 明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的手術における新たな ICG 蛍光内視鏡(KARL STORZ NIR/ICG-System)の有用性, 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 2016 年 9 月
3. 田原重志: 下垂体領域の最近の知見, 第 17 回日本分子脳神経外科学会, 東京, 2016 年 8 月
4. Shigeyuki Tahara, Kumiko Hamano, Wataru Kameda, Shigeru Nishizawa, Chikara Shimizu, Yuji Tanaka, Tomomi Kaneko, Mami Murakami, Akira Shimatsu. Results from a randomized, multicenter, phase II trial of pasireotide LAR in Japanese patients with acromegaly and pituitary gigantism. 第 89 回日

本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月

5. 田原重志: 診断に苦慮した気管支カルチノイドによる周期性クッシング症候群の一例(CPC 病理コメンテーター), 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016 年 4 月

・大月道夫

1. 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 下村伊一郎: TSH 日内変動を用いた新たなクッシング症候群診断法: TSH ratio, (シンポジウム 6) 機能性下垂体腺腫の疫学: 早期発見・スクリーニングに何が必要か, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016
2. 玉田大介, 北村哲宏, 大月道夫, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 下垂体腫瘍患者におけるサブクリニカルクッシング病の頻度とその臨床的意義, 第 23 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 倉敷, 2016
3. 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 向井康祐, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響, 第 23 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 倉敷, 2016
4. 押野 悟, 後藤 雄子, 北村哲宏, 大月道夫, 木下 学, 泉本修一, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 頭蓋咽頭腫の長期機能予後と視床下部障害, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016
5. 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴,

- 大月道夫, 下村伊一郎: クッシング症候群術後甲状腺ホルモンの変動とその臨床的意義, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016
6. 後藤雄子, 押野 悟, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 高齢者における下垂体腫瘍の臨床特性および治療指針, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
  7. 早川友朗, 玉田大介, 向井康祐, 村田雅彦, 林 令子, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP2 負荷試験による視床下部下垂体副腎機能評価の意義(QOL を考慮した検討), 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
  8. 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 大月道夫, 下村伊一郎: 下垂体占拠性病変を有する患者における Subclinical Cushing 病の頻度とその臨床的意義, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
  9. 玉田大介, 村田雅彦, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 続発性副腎不全患者におけるヒドロコルチゾン補充量による生活の質および代謝への影響-ランダム化比較試験-, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
  10. 和田万葉, 宮下和幸, 高原充佳, 安田哲行, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 急激な体重減量後に視床下部性下垂体機能低下症を来たし, その後の経過を追跡し得た 1 例, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
  11. 仁科周平, 和田万葉, 向井康祐, 小澤純二, 呉村有紀, 押野 悟, 齋藤洋一, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久, 大月道夫, 下村伊一郎: 診断に難渋した TSH 不適切分泌症候群(SITSH)の 1 例, 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, 和歌山, 2016
  12. 林 令子, 宮下和幸, 向井康祐, 北村哲宏, 小澤純二, 今川彰久, 工藤敏啓, 大月道夫, 下村伊一郎: 抗 PD-L1 抗体 Avelumab 治療中に ACTH 単独欠損症を認めた胃癌の一例, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 東京, 2016
  13. 玉田大介, 北村哲宏, 村田雅彦, 大月道夫, 下村伊一郎: 続発性副腎不全における低用量ヒドロコルチゾン補充は QOL 低下をきたす-ランダム化比較試験, 第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 大分, 2016
- ・井野元智恵
1. 井野元智恵: 下垂体腫瘍の新 WHO 分類~臨床へ与えるインパクト 病理学的観点から, 第 21 回日本臨床内分泌病理学会学術総会, 2017
  2. 井野元智恵: 教育セミナー トルコ鞍近傍腫瘍の病理, 第 35 回日本脳腫瘍病理学会学術集会, 2017
  3. 井野元智恵: コメンテーター・CPC/症例検討 2 視床下部下垂体

- の炎症性疾患 Overview, 第 90 回  
日本内分泌学会学術総会, 2017
4. 井野元智恵, 長村義之: ホルモン  
非産生下垂体腫瘍における病理  
診断, 第 27 回日本間脳下垂体腫  
瘍学会, 2017
  5. 井野元智恵, 長村義之: 下垂体腫  
瘍 病理学的診断はどこまで必要  
か 機能性腺腫の病理診断, 第 89  
回日本内分泌学会学術総会, 2016
  6. Chie Inomoto, RY Osamura. New  
biomarkers for aggressive pituitary  
tumors. International symposium on  
pituitary gland and related  
systems(ISPGRS), 2016.
  7. 井野元智恵, 長村義之: 「病理と  
臨床クロストーク」下垂体 下垂  
体腫瘍 病理診断学的見地から,  
第 20 回日本内分泌病理学会学術  
総会, 2016
  8. 井野元智恵, 長村義之: 下垂体疾  
患の病理診断 ABC, 第 26 回臨床  
内分泌代謝 Update, 2016
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
    - ・梶村益久他: 米国特許 リンパ球  
性漏斗下垂体後葉炎のバイオマ  
ーカー及びその用途,  
特許番号: 9,372,189,  
特許登録日: 2016 年 6 月 21 日,  
出願人 国立大学法人名古屋大  
学
  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診断と治療の手引き

### 先端巨大症の診断の手引き

#### I 主症候 (注 1)

- 1) 手足の容積の増大
- 2) 先端巨大症様顔貌 (眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出など)
- 3) 巨大舌

#### II 検査所見

- 1 成長ホルモン (GH) 分泌の過剰  
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない (注 2)
- 2 血中 IGF-1 (ソマトメジン C) の高値 (注 3)
- 3 MRI または CT で下垂体腺腫の所見を認める (注 4)

#### III 副症候および参考所見

- 1) 発汗過多
- 2) 頭痛
- 3) 視野障害
- 4) 女性における月経異常
- 5) 睡眠時無呼吸症候群
- 6) 耐糖能異常
- 7) 高血圧
- 8) 咬合不全
- 9) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常 (注 5)

(注 1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注 2) 正常域とは血中 GH 底値  $0.4 \mu\text{g/L}$  (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) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低栄養状態、思春期・青年期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加 (奇異性上昇) することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

(注 3) 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-I が高値を示さ



ないことがある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大 = 22mm 以上を認める。

(附1) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

[診断の基準]

確実例：I のいずれか、および II をみたすもの

**下垂体性巨人症の診断の手引き**

I 主症候

1) 著明な身長増加

発育期にあっては身長増加が著明で、最終身長は男子 185cm 以上、女子 175cm 以上であるか、そうなると予測されるもの (注)

2) 先端巨大

発育期には必ずしも顕著ではない。

II 検査所見 先端巨大症に同じ

III 副症候 先端巨大症に同じ

IV 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

(注) 年間成長速度が標準値の 2.0SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。

[診断の基準]

確実例：I および II をみたすもの

但し、いずれの場合も IV (除外規定) をみたす必要がある

(附表)

血中IGF-1濃度基準範圍

平成24年改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	214	301	405	526	18	188	247	326	431	574
143	210	292	389	501	19	182	238	311	408	539
142	204	280	368	470	20	175	226	293	381	499
139	197	265	345	436	21	168	214	275	355	459
135	188	251	323	405	22	161	204	259	331	425
131	180	237	304	379	23	155	195	247	312	397
128	173	226	287	356	24	151	189	237	297	375
125	167	216	273	337	25	147	183	228	286	358
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	120	157	199	250	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158

## 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。

## (資料 2.) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断と治療の手引き

### クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断の手引き

#### 1. 主症候

##### (1) 特異的症候 (注 1)

満月様顔貌

中心性肥満または水牛様脂肪沈着

皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条 (幅 1cm 以上)

皮膚のひ薄化および皮下溢血

近位筋萎縮による筋力低下

小児における肥満をともなった成長遅延

##### (2) 非特異的症候

高血圧、月経異常、座瘡 (にきび)、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常

上記の(1)特異的症候および(2)非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

#### 2. 検査所見

(1) 血中 ACTH とコルチゾール (同時測定) が高値～正常を示す。(注 2)

(2) 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。(注 3)

上記のうち(1)は必須である。

上記の 1, 2 を満たす場合、ACTH の自律性分泌を証明する目的で、3 のスクリーニング検査を行う。

#### 3. スクリーニング検査 (原則として外来で施行する検査) (注 4)

(1) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験: 前日深夜に少量(0.5mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない。(注 5)

(2) 画像検査: MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を検討する。(注 6)

(1) を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群との鑑別を含めて確定診断検査を行う。(2) によって下垂体腫瘍を認め、他の機能検査で十分にクッシング病と診断できる場合は、下垂体静脈洞血サンプリングを省略できる。

#### 4. 確定診断検査（原則として入院で施行する検査）

- (1) 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が  $5 \mu\text{g/dL}$  以上を示す。  
（注 7）
- (2) CRH 試験：ヒト (CRH100  $\mu\text{g}$ ) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- (3) 選択的下垂体静脈洞血サンプリング：下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は、必ず行う。本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比 (C/P 比) が 2 以上 (CRH 刺激後は 3 以上) ならクッシング病、2 未満 (CRH 刺激後は 3 未満) なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い (注 8)。

#### 【診断基準】

確実例：1, 2, 3 および 4 の (1)(2) と下垂体 MRI 陽性または (3) を満たす

疑い例：1, 2, 3 を満たす

#### 重要参考所見

一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量 (8 mg) のデキサメタゾンを内服した翌朝 (8-10 時) の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される。ただし、マクロアダノーマや高コルチゾール血症が著しい場合に抑制されない例があるので、注意を要する。

- 注1. サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。
- 注2. 採血は早朝 (8~10 時) に、約 30 分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが、副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール測定値を用いる場合、約 10% の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン (CBG) 欠損 (低下) 症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。
- 注3. 原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する。ただし随時尿で行う場
- 注4. 従来の手引きに記載されたデスマプレッシン 4  $\mu\text{g}$  静注法によるスクリーニング検査は偽性クッシング症候群との鑑別に有用な場合があるため、可能な場合は入院に際して施行し、参考所見とする。夜間唾液コルチゾール (各施設の平均値の 1.5 倍以上でクッシング病の疑い) についても、保険適用になっていないため参考所見とする。
- 注5. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1~2mg のデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制 (偽陰性) を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5mg の少量が採用されている。血中コルチゾール  $3 \mu\text{g/dL}$  以上でサブクリニカルクッシング病を疑い、

5 µg/dL で顕性クッシング病の可能性が高い。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため、擬陽性となりやすい。(例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど) 米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 µg/dL となっている。

- 注6. 微小腺腫の描出には 1-2mm スライス幅の TI 強調あるいは FLASH 法による造影 MRI 冠状断撮影が最も有用である。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発種（非責任病巣）が描出される可能性を念頭に置く必要がある。
- 注7. 可能な限り、複数日に測定して高値を確認する。
- 注8. 本邦では、海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上（CRH 刺激後は 5 以上）ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正値を参考とする。



## 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、ブロモクリプチン)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3.) プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断と治療の手引き

### PRL分泌過剰症の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 女性：月経異常 乳汁分泌 頭痛 視力視野障害
2. 男性：性欲低下 勃起障害 頭痛 視力視野障害

#### II. 検査所見

血中PRL基礎値の上昇

複数回測定し、いずれも20ng/ml (測定法により30ng/ml)以上を確認する。

(注) 血中PRLは睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定する。

#### III. 鑑別診断 (表1参照)

##### 1. 薬剤服用

表1の1の薬剤服用の有無を確認する。

該当薬があれば2週間休薬し、血中PRL基礎値を再検する。

##### 2. 原発性甲状腺機能低下症

血中甲状腺ホルモンの低下とTSH値の上昇を認める。

##### 3. 視床下部—下垂体病変

1、2を除外した上でトルコ鞍部の画像検査 (単純撮影、CT、MRIなど) を行う。

###### 1) 異常なし

他の原因 (表1の5、6) を検討する。

該当なければ視床下部の機能性異常と診断する。

###### 2) 異常あり

視床下部・下垂体茎病変

表1の3の2) を主に画像診断から鑑別する。

下垂体病変

PRL産生腺腫 (腫瘍の実質容積と血中PRL値がおおむね相関する。)

他のホルモン産生腺腫

#### [診断の基準]

確実例 I およびIIを満たすもの。

なお、原因となる病態によって病型分類する。

## 表1. 高PRL血症をきたす病態

1. 薬物服用（腫瘍以外で最も多い原因は薬剤である。代表的な薬剤を挙げる）
  - 1) 抗潰瘍剤・制吐剤（シメチジン、スルピリド、メトクロプラミド、ドンペリドン等）
  - 2) 降圧剤（メチルドパ、ベラパミル等）
  - 3) 向精神薬（パロキセチン、ハロペリドール、カルバマゼピン、イミプラミン等）
  - 4) エストロゲン製剤（経口避妊薬等）
2. 原発性甲状腺機能低下症
3. 視床下部・下垂体茎病変
  - 1) 機能性
  - 2) 器質性
    - (1) 腫瘍（頭蓋咽頭腫・ラトケ嚢胞・胚細胞腫・非機能性腫瘍など）
    - (2) 炎症 肉芽腫（下垂体炎・サルコイドーシス・ランゲルハンス細胞組織球症など）
    - (3) 血管障害（出血・梗塞）
    - (4) 外傷
4. 下垂体病変
  - 1) PRL産生腺腫
  - 2) その他のホルモン産生腺腫
5. マクロプロラクチン血症（注）
6. 他の原因
  - 1) 慢性腎不全
  - 2) 胸壁疾患（外傷、火傷、湿疹など）
  - 3) 異所性PRL産生腫瘍

（注）PRLに対する自己抗体とPRLの複合体形成による。高PRL血症の15～25%に存在し、臨床症状を欠くことが多い。診断には、ゲルろ過クロマトグラフィー法、ポリエチレングリコール（PEG）法、抗IgG抗体法を用いて高分子化したPRLを証明する。

## 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 4.) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き

### バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

#### II. 検査所見

1. 尿量は 1 日 3,000 ml 以上<sup>注1)</sup>。
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
3. バゾプレシン分泌：血漿浸透圧（または血清ナトリウム濃度）に比較して相対的に低下する。5%高張食塩水負荷（0.05 ml/kg/min で 120 分間点滴投与）時には、健常者の分泌範囲から逸脱し、血漿浸透圧（血清ナトリウム濃度）高値においても分泌の低下を認める。なお、バゾプレシンの測定に際してはデスマプレシンとの交叉に留意する<sup>注2)</sup>。
4. バゾプレシン負荷試験（水溶性ピトレスシン 5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿）で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する。
5. 水制限試験（飲水制限後、3%の体重減少で終了）においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を越えない。ただし、水制限は患者に重い苦痛を与えることが多いため、必要な場合のみ実施する。

注 1) 小児の場合は 1 日 2000ml/体表面積(m<sup>2</sup>)以上

注 2) 血漿バゾプレシン濃度を [AVP RIA ネオ「ミツビシ」] で測定する場合、デスマプレシンとの交叉性が従来のキットの約 5 倍であるため、デスマプレシンの投与中の患者では血漿バゾプレシン濃度が見かけ上の高値を示すことがある。

#### III. 参考所見

1. 原疾患(表 1)の診断が確定していることが特に続発性尿崩症の診断上の参考となる。
2. 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
3. MRI T1 強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

#### [診断基準]

I のすべてと II の少なくとも 1~4 を満たすもの。



### [病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部－下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部－下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症：原則として常染色体優性遺伝形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

表 1. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の病因

- 
- ・ 特発性
  - ・ 家族性
  - ・ 続発性：視床下部－下垂体系の器質的障害
    - リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
    - 胚細胞腫
    - 頭蓋咽頭腫
    - 奇形腫
    - 下垂体腺腫
    - 転移性腫瘍
    - 白血病
    - リンパ腫
    - サルコイドーシス
    - ランゲルハンス細胞組織球症
    - 結核
    - 脳炎
    - 脳出血
    - 外傷・手術
- 

### [鑑別診断]

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

1. 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験で血漿バゾプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。
2. 腎性尿崩症：家族性（AVP V2 受容体遺伝子異常またはアクアポリン 2 遺伝子異常）と続発性〔腎疾患や電解質異常（低カリウム血症・高カルシウム血症）、薬剤（リチウム製剤など）に起因するもの〕に分類される。バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。

## 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；口腔内溶解錠： $60\mu\text{g}$ /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、水溶性ピトレスイ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5.) バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き

### バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 脱水の所見を認めない。
2. 倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。

#### II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は135 mEq/Lを下回る。
2. 血漿バゾプレシン値：低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バゾプレシン濃度が抑制されていない。
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は280 mOsm/kgを下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は300 mOsm/kgを上回る。
5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は20 mEq/L以上である。
6. 腎機能正常
7. 副腎皮質機能正常

#### III. 参考所見

1. 原疾患（表1）の診断が確定していることが診断上の参考となる。
2. 血漿レニン活性は5 ng/ml/h以下であることが多い。
3. 血清尿酸値は5 mg/dl以下であることが多い。
4. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

#### [診断基準]

確実例：Iの1およびIIの1～7を満たすもの。

#### [鑑別診断]

低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：ナトリウム喪失性腎炎、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤
3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症（下垂体前葉機能低下症）

表1. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原因

---

1. 中枢神経系疾患:

髄膜炎  
外傷  
くも膜下出血  
脳腫瘍  
脳梗塞・脳出血  
Guillain-Barre症候群  
脳炎

---

2. 肺疾患:

肺炎  
肺腫瘍 (異所性バゾプレシン産生腫瘍を除く)  
肺結核  
肺アスペルギルス症  
気管支喘息  
陽圧呼吸

---

3. 異所性バゾプレシン産生腫瘍:

肺小細胞癌  
膵癌

---

4. 薬剤:

ビンクリスチン  
クロフィブレート  
カルバマゼピン  
アミトリプチン  
イミプラミン  
SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

---

## 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。

## (資料6.) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き

下垂体腺腫のうち、ゴナドトロピン(LH、FSH)を産生する腫瘍が該当する。また、下垂体腺腫からは、LHやFSH以外にこれらのホルモンを構成する $\alpha$ -サブユニットや $\beta$ -サブユニットが産生されることがある。臨床的に非機能性の腫瘍として見つかることが多いが、性ホルモン分泌亢進の症候に加えてゴナドトロピン値の高値を示すことがある。

### I. 主症候

1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候
2. 成人男性：女性化乳房
3. 成人女性：卵巣腫大

### II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン（およびサブユニット）が高値を示す（FSH高値のことが多い）。
2. 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
3. 免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める。

### [診断基準]

確実例 IならびにIIに合致する。

なお、産生されるホルモンによって病型分類される。

### III. 鑑別診断

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰。

## (資料7.) 下垂体TSH産生腫瘍の診断と治療の手引き

### 下垂体TSH産生腫瘍の診断の手引き

#### I 主要症候

- (1) 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少など）を認める（注1）。
- (2) び慢性甲状腺腫大を認める。
- (3) 下垂体腫瘍による症状（頭痛や視野障害）を認める。  
（注1）中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

#### II 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず血中TSHは正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH)。
- (2) 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
- (3) 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により腫瘍細胞内にTSH $\beta$ ないしはTSH染色性を認める。

#### III 参考事項

- (1) 血中 $\alpha$ サブユニット高値（注1）あるいは $\alpha$ サブユニット/TSHモル比 $>1.0$ （注2）
- (2) TRH刺激試験により血中TSHは無～低反応を示す（頂値のTSHは前値の2倍以下となる）例が多い。（注3）
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示したり、腫瘍圧排による分泌低下症状を呈することがある。
- (4) 稀であるが異所性TSH産生腫瘍がある。
- (5) 抗T<sub>4</sub>抗体や抗T<sub>3</sub>抗体、抗マウスIgG抗体などの異種抗体、異常アルブミンなどにより甲状腺ホルモンやTSHが高値を示すことがあり注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でもTSHが測定されることがある。

（注1）保険未収載。年齢性別の基準値に注意が必要である。

（注2）閉経後や妊娠中は除く（ゴナドトロピン高値のため）。

（注3）少数例では反応を認める。

#### IV 除外項目

甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ の遺伝子診断が役立つ。

---

**[診断の基準]**

確実例：I のいずれかと II の全てを満たす症例。

ほぼ確実例：II の(1),(2)を満たす症例。



## 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TSH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TSH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TSH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 8-1.) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

### I 主症候

#### 1 成長障害があること

①通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長(注1)の  $-2.0$  SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注2)の  $-1.5$  SD 以下であること

②通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長(注1)の  $-2.0$  SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたるか否かを問わず標準値(注2)の  $-1.5$  SD 以下で経過していること

2 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合

3 頭蓋内器質性疾患(注3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合

### II 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験(注4)として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること(注5, 注6):インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分毎に測定した血清(漿)中GH濃度の頂値が  $6$  ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清(血漿)GH頂値が  $16$  ng/ml 以下であること。

### III 参考所見

1 あきらかな周産期障害がある。

2 24時間あるいは夜間入眠後3~4時間にわたって20分毎に測定した血清(血漿)GH濃度の平均値が正常値に比べ低値である。

3 血清(漿)IGF-I値が正常値に比べ低値である。

4 骨年齢(注7)が暦年齢の80%以下である。

## [判定基準]

### 成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候が I の 2 あるいは、I の 1②と 3 を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

### 成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候が I の 1①または 2 を満たし、かつ III の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たすもの。
2. 主症候が I の 1①を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目を満たすもの。
3. 主症候が I の 1②と 3 を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目以上を満たすもの。

### [病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

### 重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種以上の分泌刺激試験における GH 頂値がすべて 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。
- 2 主症候が I の 2 または、I の 1②と 3 を満たし、かつ II の 1 種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。

### 中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下）のもの。

### 軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注 8）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

### 注意事項

- （注 1） 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- （注 2） 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用い

ること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。

(注 3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

(注 4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常 2 種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。

(注 5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。

- ◇ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ◇ 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
- ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
- ◇ 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
- ◇ 肥満：体重コントロール後に検査する。

(注 6) 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。

(注 7) Tanner-Whitehouse-2 (TW2) に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle 法、TW2 原法または CASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。

(注 8) 諸外国では、非 GH 分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

(附 1) 診断名は、1993 年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10 では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。

(附 2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type II など) は、家族歴有り、早期からの著明な低身長 (-3 SD 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-I、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

(附 3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

(附 4) 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに主症候が 3 を満たす重症例を中心に、その後に成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望まし

い。

## (資料 8-2.) 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き

### 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き

#### I 主症候および既往歴

- 1 小児期発症では成長障害を伴う（注1）。
- 2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴い、QOLが低下していることがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加などがある。
- 4 検査所見として体脂肪（内臓脂肪）の増加、除脂肪体重の減少、骨塩量減少、筋肉量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注2）の増加などがある。
- 5 頭蓋内器質性疾患（注3）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

#### II 内分泌検査所見

- 1 成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い（注4）、下記の値が得られること（注5）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分ごとに測定した血清（血漿）GHの頂値が3 ng/ml以下である（注5、6）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が9 ng/ml以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値1.8 ng/ml以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす（注6）。
- 2 GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

#### III 参考所見

- 1 血清（漿）IGF-I値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注7）。

### [判定基準]

#### 成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2、3と4を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Iの5とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。

GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる（注8）。

#### 成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1を満たすもの。

### [病型分類]

#### 重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2、3と4を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2負荷試験では 9 ng/ml以下）のもの。
2. Iの5とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値が 1.8 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では 9 ng/ml以下）のもの。

#### 中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

### 注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。
- (注3) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注4) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注5) 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
  - ◇ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。

- ◇ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
  - ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
  - ◇ 薬理量の糖質コルチコイド， $\alpha$ -遮断薬， $\beta$ -刺激薬，抗ドパミン作動薬，抗うつ薬，抗精神病薬，抗コリン作動薬，抗セロトニン作動薬，抗エストロゲン薬
  - ◇ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者
- (注6) 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。
- (注7) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。
- (注8) 重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清(血漿)GH基準値はまだ定まっていない。
- (附1) GH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。
- (附2) 成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。
- (附3) 本手引きは原則として18歳以上で用いるが、18歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。



## 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 $\mu$ g/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1mg/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、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。

## (資料8-3.) ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き

### ACTH分泌低下症の診断の手引き

#### I 主症候

- 1) 易疲労感、脱力感
- 2) 食欲不振、体重減少
- 3) 消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)
- 4) 血圧低下(アルドステロンの欠乏も関与)
- 5) 精神異常(無気力、嗜眠、不安、性格変化)
- 6) 発熱
- 7) 低血糖症状
- 8) 関節痛

#### II 検査所見

- 1) 血中コルチゾールの低値
- 2) 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- 3) 血中ACTHは高値ではない(注1)
- 4) ACTH分泌刺激試験 [CRH(注2)、インスリン(注3)負荷など]に対して、血中ACTHおよびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す(注4)。
- 5) 迅速ACTH(コートロシン)負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。但し、ACTH-Z(コートロシンZ)連続負荷に対しては増加反応がある。

#### III 除外規定

ACTH分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド(注射薬・内服薬・外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など)については検討を要する。

#### [診断基準]

確実例: Iの1項目以上とIIの1)~3)を満たし、4)あるいは4)および5)を満たす。

#### IV 注意点

(注1)血中ACTHは10 pg/ml以下の低値の場合が多いが、一部の症例では、血中ACTHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性がある。CRH負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外でき

ば、生物活性の乏しいACTHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

- (注2) 血中コルチゾール反応が18 µg/dL未満で、反応不良を疑う。CRH受容体異常によって、血中ACTHの低値と分泌刺激試験での血中ACTHの低反応が認められることがある。
- (注3) 原則として、血糖値45 mg/dL以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量の場合によっては、通常(0.1U/kg)から半分(0.05U/kg)にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が18 µg/dL未満で、反応不良を疑う。
- (注4) 視床下部性ACTH分泌低下症の場合は、CRHの1回投与でACTHは正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。またCRH連続投与ではACTHとコルチゾールは正常反応を回復する。

## ACTH分泌低下症

### <重症度分類>

重症:日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

- 1)「血中コルチゾールの低値」血中コルチゾール基礎値 4 µg/dL 未満(早朝空腹時)
- 2)「刺激試験への反応性低下」迅速 ACTH 試験(250 µg)に対する血中コルチゾールの反応 15 µg/dL 未満、インスリン低血糖試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満、CRH 試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満
- 3)「何らかの副腎不全症状がある」以下に示すような何らかの副腎不全症状がある
  - ・半年間で5%以上の体重減少
  - ・低血圧
  - ・脱毛
  - ・低血糖症状
  - ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
  - ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
  - ・関節痛
  - ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者(追加条件)

## 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。

## (資料8-4.) プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断と治療の手引き

### プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断の手引き

#### I. 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

#### II. 検査所見

##### 1. 血中PRL基礎値の低下

複数回測定し、いずれも1.5 ng/ml未満であることを確認する。

##### 2. TRH負荷試験

TRH負荷(200～500 $\mu$ g静注)に対する血中PRLの反応性の低下または欠如を認める。

#### [診断の基準]

確実例 IとIIを満たす。

(附) 視床下部性下垂体機能低下症では、血中PRLは正常ないし高値を示す。

### 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。



## (資料8-5.) ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き

### ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 二次性徴の欠如 (男子15歳以上、女子13歳以上) または二次性徴の進行停止
2. 月経異常 (無月経、無排卵周期症、稀発月経など)
3. 性欲低下、勃起障害
4. 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
5. 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症 (Kallmann症候群)を伴うことがある。

#### II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン (LH、FSH) は高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験 (LHRH、clomiphene、estrogen負荷など) に対して、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、GnRH(LHRH)の1回または連続投与で正常反応を示すことがある。
3. 血中、尿中性ステロイドホルモン(estrogen、progesterone、testosteroneなど) の低値
4. ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

#### III. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性食欲不振症を除く。

#### [診断の基準]

確実例 I の1項目以上とIIの全項目を満たす。

## 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テロ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、プロゲステロン剤を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テロン剤を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。

## (資料8-6.) TSH分泌低下症の診断と治療の手引き

### TSH分泌低下症の診断の手引き

#### I. 主症候

1. 耐寒能の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

#### II. 検査所見

1. 血中TSHは高値ではない(注1)。
2. TSH分泌刺激試験(TRH負荷など)に対して、血中TSHは低反応ないし遷延反応、無反応が多い。但し、視床下部性の場合は、TRHの1回または連続投与で正常反応を示すことがある(注1、2)。
3. 血中甲状腺ホルモン(free T4、free T3など)の低値(注3)。

#### III. 除外規定

TSH分泌を低下させる薬剤投与を除く。

#### IV. 注意点

1. 中枢性甲状腺機能低下症の約半数では、血中TSHは正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性がある。TRH負荷前後の血中freeT3増加率は、原発性甲状腺機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しいTSHが分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
2. TRH受容体異常によって、血中TSHの低値と分泌刺激試験での血中TSHの低反応が認められることがある。
3. 血中free T3が低値、free T4が正常の場合には、low T3 syndromeが疑われる。

#### [診断の基準]

確実例 I の1項目以上とIIの3項目を満たす。

## 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。

## (資料 9.) 偶発的下垂体腫瘍 (インシデンタローマ) の診断と治療の手引き

### 定義

ここでは偶発的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。



## (資料10.) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き

原因が明らかでない下垂体機能障害の1つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。主な病変の部位、病理組織所見によって下記のように分類されているが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。一般に臨床的には主な病変部位による分類が多く用いられている。最近、IgG4関連疾患に伴う漏斗下垂体病変、免疫チェックポイント阻害剤（抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体など）による薬剤誘発性下垂体炎などが報告され、その病態、発症機序が注目される。

### 1) 主たる病変部位による分類

1. リンパ球性下垂体前葉炎
2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
3. リンパ球性汎下垂体炎

### 2) 病理組織所見による分類

1. リンパ球性下垂体炎
2. 肉芽腫性下垂体炎
3. 黄色性下垂体炎
4. 壊死性下垂体炎

### 3) 鑑別を要する疾患

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似の所見を示す下記の疾患の鑑別が重要である。下記のように胚細胞腫などの局所病変やサルコイドーシスなどの全身性疾患に伴う二次性下垂体病変(二次性下垂体炎)がある。特に経過観察においては胚細胞腫などの腫瘍性疾患に注意が必要である。全身性疾患についてはそれぞれの疾患マーカーや他臓器病変の検索を行って診断を進めるが、局所病変の鑑別、治療方針決定のためには積極的に下垂体生検について検討する。下垂体生検は可能であればステロイド投与前に行い、適切な生検部位の選択が必要である。

#### 局所疾患による下垂体病変

- ① 胚細胞腫
- ② ラトケ嚢胞
- ③ 頭蓋咽頭腫
- ④ 下垂体腺腫

- ⑤ 副鼻腔炎，海綿静脈洞炎など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及(傍鞍部非特異的慢性炎症)

全身性疾患による下垂体病変

- ① サルコイドーシス
- ② 多発血管炎性肉芽腫症
- ③ ランゲルハンス細胞組織球症
- ④ 梅毒
- ⑤ 結核
- ⑥ 真菌感染症
- ⑦ IgG4関連疾患

## 1. リンパ球性下垂体前葉炎(典型例)の診断

### I. 主症候

1. 頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候
2. 疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候

### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 画像検査で下垂体の対称性腫大を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。まれに嚢胞性もある。
3. 下垂体の生検で、前葉に下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注1）。

### III. 参考所見

1. 女性でしかも妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. プロラクチンの上昇が1/3の症例に認められる。
3. 他の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎など）の合併例が比較的多い。
4. 抗下垂体抗体を認める例がある。
5. 長期経過例ではトルコ鞍空洞症（empty sella）を示すことがある。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

（注1）下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

## 2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎（典型例）の診断

### I. 主症候

頻尿、多飲、口渇などの尿崩症に特有な症候。

### II. 検査・病理所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見。
2. 画像検査で、下垂体茎の限局的肥厚、または下垂体神経葉の腫大。造影剤による強い造影増強効果。
3. 下垂体または下垂体茎生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像。

### III. 参考所見

1. 下垂体前葉機能は保たれることが多い。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

### 3. リンパ球性汎下垂体炎の診断

#### I. 主症候

1. 下垂体腫瘍および下垂体機能低下症に類似の症候
2. 尿崩症に特有な症候

#### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 中枢性尿崩症に合致する検査所見（仮面尿崩症の場合がある）
3. 画像検査で下垂体の腫大と下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。
4. 下垂体または下垂体茎の生検で、下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症を認める（注1）。

#### III. 参考所見

1. 高プロラクチン血症を認めることがある。
2. 視床下部性と下垂体性の下垂体機能低下症が混在する場合がある。

#### [診断基準]

確実例 IとIIを満たすもの。

疑い例 IとIIの1、2を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

（注1）下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

## 参考 IgG4関連漏斗下垂体炎 (IgG4関連下垂体炎)

次のような所見を示す症例においては、IgG4関連疾患に伴う漏斗下垂体炎を疑う。

1. IgG4関連疾患、あるいは多巣性繊維硬化症 (Multifocal Fibrosclerosis) を伴い、視床下部下垂体病変が疑わしい例

2. 下垂体・下垂体茎の生検で、炎症性偽腫瘍の病理組織像および多くのIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める例

これまでの報告では、中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症、下垂体・下垂体茎腫大を認め、ステロイドによく反応する。ステロイド補充前に血清IgGおよびIgG4濃度を測定することが望ましい。またIgG4関連漏斗下垂体炎の経過中に他臓器の病変が出現することがあるので注意が必要である。

### 診断基準案

- 1) MRIにおいて下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- 2) 下垂体生検組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注1)
- 3) 他臓器病変組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注2)
- 4) 血清IgG4濃度の増加を認める(注3)

確実例：1)、2) または3)、4) のすべてを満たすもの(ステロイド投与後では4)を満たさないことがある)

疑い例：1)、4) を満たすもの

注1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞 $\geq 10$ cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 $> 40\%$ を目安とする。

注2) 後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

注3) 135mg/dl以上、補充量のステロイド投与でも低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清IgE濃度が増加することがある。

附記：下垂体腺腫, ラトケ嚢胞, 頭蓋咽頭腫, 悪性リンパ腫, 多発血管炎性肉芽腫症などで二次的にIgG4陽性細胞浸潤が認められることがあり鑑別が必要である。

## 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。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>有馬寛</u>	バソプレシン分泌不適切症候群		今日の治療指針	医学書院	日本	2017年1月	756-757
<u>東慶成</u> 、 <u>有馬寛</u>	脱水症		内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報	日本	2017年1月	268-270
<u>萩原大輔</u> 、 <u>有馬寛</u>	中枢性尿崩症		内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報	日本	2017年1月	76-80
<u>有馬寛</u>	低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群		下垂体疾患診療マニュアル 第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	249-250
<u>田原重志</u>	I 脳神経外科・頭頸部外科領域内視鏡併用下垂体切除術—外科医からの要望—		最先端手術の麻酔管理	克誠堂出版	日本	2016年6月	15
<u>石井雄道</u> 、 <u>田原重志</u> 、 <u>寺本明</u>	第2章 臨床知識—D 下垂体前葉疾患各論 30 下垂体偶発腫瘍		下垂体疾患診療マニュアル	診断と治療社	日本	2016年11月	216-218
<u>田原重志</u> 、 <u>森田明夫</u>	内視鏡下手術の合併症と対策術後のくも膜下出血		脳神経外科 M&M カンファレンス	メジカルビュー社	日本	2016年9月	383-390
<u>高橋裕</u>	「糖尿病検査マニュアル」成長		糖尿病 医師・医	医歯薬出版株式会社	日本	2016年	174-176



	ホルモン関連 (GH・IGF-I)		療スタッフ のための 臨床総 合誌 別 冊プラク ティス				
<u>高橋裕</u>	視床下部下垂体 ホルモンの基礎 知識		内分泌代 謝専門医 ガイドブ ック	診断と治療 社	日本	2016 年	100- 102
<u>高橋裕</u>	原因不明の中枢 性甲状腺機能低 下症を見たら 「抗 PIT-1 抗 体症候群」の鑑 別を		内分泌代 謝専門医 ガイドブ ック	診断と治療 社	日本	2016 年	289
<u>高橋裕</u>	成長ホルモン分 泌不全症		今日の治 療指針 2017年 度版	医学書籍社	日本	2016 年	753
<u>高橋裕</u>	下垂体卒中		内分泌検 査マニユ アル第4 班	日本医事新 報社	日本	2016 年	232- 235
福岡秀 規、 <u>高橋 裕</u>	下垂体腫瘍の成 因		下垂体診 療マニユ アル	診断と治療 社	日本	2016 年	61-64
福岡秀 規、 <u>高橋 裕</u>	下垂体疾患の QOL 評価		下垂体診 療マニユ アル	診断と治療 社	日本	2016 年	99- 101
福岡秀 規、 <u>高橋 裕</u>	下垂体腫瘍にお ける新規薬物療 法の展望		下垂体診 療マニユ アル	診断と治療 社	日本	2016 年	270- 271
井口元 三、 <u>高橋 裕</u>	遺伝性下垂体疾 患		下垂体診 療マニユ アル	診断と治療 社	日本	2016 年	207- 208

<u>高橋裕</u>	下垂体機能検査の限界とピットフォール		下垂体診療マニュアル	診断と治療社	日本	2016年	88-89
<u>高橋裕</u>	下垂体ホルモン補充療法における新規薬物療法の展望		下垂体診療マニュアル	診断と治療社	日本	2016年	269
<u>高橋裕</u>	成人 GH 分泌不全症における NAFLD/NASH		下垂体診療マニュアル	診断と治療社	日本	2016年	264-265
<u>片上秀喜</u>	先端巨大症・下垂体性巨人症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	日本	2017年3月	
<u>片上秀喜</u>	ACTH 単独欠損症	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
<u>片上秀喜</u>	GHRH	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
<u>片上秀喜</u>	ソマトスタチン	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
<u>片上秀喜</u>	自己免疫性（リンパ球性）下垂体前葉炎	平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	
<u>片上秀喜</u>	リンパ球性下垂体炎	成瀬光栄、平田結喜	内分泌代謝専門医ガイドブック	診断と治療社	日本	2016年4月	

		緒	ック改訂第4版				
<u>島津章</u>	無月経・乳汁漏出症候群	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針 2016年度版－私はこう治療している	医学書院	日本	2016年1月	799-800
<u>岩崎泰正</u>	SIADH (ADH 不適合分泌症候群)	平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄	下垂体疾患診療マニュアル 改訂第2版	診断と治療社	日本	2016年11月	242-244
<u>岩崎泰正</u>	尿崩症	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の医療指針2017	医学書院	日本	2017年1月	689-690
<u>岩崎泰正</u>	内分泌検査の注意事項	肥塚直美	内分泌臨床検査マニュアル	日本医事新報社	日本	2017年2月	6-13
<u>岩崎泰正</u>	下垂体後葉	矢崎義雄	朝倉・内科学書第11版	朝倉書店	日本	2017年3月	1556-1564

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>有馬寛</u>	低Na血症と骨粗鬆症・骨折との関係：ステマティックレビューとメタ解析	Fluid Management Renaissance	6(3)	75-76	2016年7月
<u>有馬寛</u>	ADH 分泌異常症	新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床	71(10)	1908-1912	2016年10月
Iwata N,	Anti-pituitary antibodies	Pituitary			2016,1

Iwama S, <u>Sugimura</u> Y, Yasuda Y, Nakashima K, Takeuchi S, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Goto M, Banno R, Caturegli P, Koike T, Oshida Y, <u>Arima H.</u>	against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis.				1
<u>Arima H,</u> Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D	Central diabetes insipidus.	Nagoya J Med Sci.	78(4)	349-358	2017,2
<u>有馬寛</u>	中枢性尿崩症の病態と治療	名古屋内科 医会会誌	149	60-72	2017.2
岩間信太 郎、 <u>有馬寛</u>	免疫チェックポイント阻害 療法における免疫性有害事 象	Current Therapy	35(2)	63-67	2017.2
Fujisawa H, <u>SugimuraY,</u> TakagiH, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima	Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments.	J Am Soc Nephrol	27(3)	766-780	2016,5

K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y, <u>Arima</u> <u>H</u> , Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y					
Takeuchi S, Iwama S, Takagi H, Kiyota A, Nakashima K, Izumida H, Fujisawa H, Iwata N, Suga H, Watanabe T, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, <u>Sugimura</u> <u>Y.</u>	Tomosyn Negatively Regulates Arginine Vasopressin Secretion in Embryonic Stem Cell- Derived Neurons	PLoS One.	11(10)	e016454 4	2016. 10
Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S,	NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats.	Exp Neurol.	287	65-74	2017,1

Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, <u>Arima H,</u> <u>Sugimura</u> <u>Y.</u>					
Shibue K, Fujii T, Goto H, Yamashita Y, <u>Sugimura</u> <u>Y,</u> Tanji M, Yasoda A, Inagaki N.	Rapid exacerbation of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis.	Medicine (Baltimore).	96(9)	e6034	2017,3
Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clin Pediatr Endocrinol	25(2)	45-57	2016,4

N, <u>Yokoya</u> S, Ogata T, Ozono K					
Katsumata N, <u>Shimatsu</u> A, Tachibana K, Hizuka N, Horikawa R, <u>Yokoya</u> S, Tatsumi KI, Mochizuki T, Anzo M, Tanaka T	Continuing efforts to standardize measured serum growth hormone values in Japan.	Endocr J.	63(10)	933-936	2016,1 0
Maeda E, Higashi T, Hasegawa T, <u>Yokoya</u> S, Mochizuki T, Ishii T, Ito J, Kanzaki S, <u>Shimatsu</u> A, Takano K, Tajima T, Tanaka H, Tanahashi Y, Teramoto A, Nagai T, Hanew K,	Effects of financial support on treatment of adolescents with growth hormone deficiency: a retrospective study in Japan.	BMC Health Serv Res.	16(1)	602	2016, 10

Horikawa R, Yorifuji T, Wada N, Tanaka T.					
Edo N1, Morita K, Suzuki H, Takeshita A, Miyakawa M, Fukuhara N, Nishioka H, <u>Yamada S</u> , Takeuchi Y.	Low insulin resistance after surgery predicts poor GH suppression one year after complete resection for acromegaly: a retrospective study.	Endocr J.	63(5)	469-477	2016
Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiya T, <u>Yanase T</u> .	Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line.	PLOS ONE	11(10)	e0164131	2016,10
Akehi Y, Hashimoto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiya T, <u>Yanase T</u> .	Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case.	Endocrine J	64(2)	157-162	2017,2
Suwa H, Kishi H, Imai F, Nakao K,	Retinoic acid enhances progesterone production via the cAMP/PKA signaling pathway in	Biochemistry and Biophysics Reports.	8	62-67	2016,8



Hirakawa T, <u>Minegish T.</u>	immature rat granulosa cells.				
Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Ohtaki M, Usui S, <u>Arita K,</u> Sugiyama K, Kurisu K.	Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors	Neurosurgical Review	39(2)	207-213	2016,4
Arimura H, Hashiguchi H, Yamamoto K, Shinnakasu A, Arimura A, Kikuchi A, Deguchi T, Habu M, Fujio S, <u>Arita K,</u> Nishio Y.	Investigation of the clinical significance of the growth hormone-releasing peptide-2 test for the diagnosis of secondary adrenal failure.	Endocrine Journal	63(6)	533-544	2016,6
Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, <u>Arita K,</u> Sakoguchi T, Sugiyama	The surgical side effects of pseudocapsular resection in non-functioning pituitary adenomas.	World Neurosurgery	93	430-435	2016,9

K, Kurisu K					
Fujio S, Takano K, Arimura H, Habu M, Bohara M, Hirano H, Hanaya R, Nishio Y, Koriyama C, Kinoshita Y, <u>Arita K</u>	Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly.	European Journal of Endocrinology	175(4)	325-333	2016, 10
Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, Mukai K, Onodera T, Miyata Y, Hamasaki T, Oshino S, Saitoh Y, Morii E, <u>Otsuki M</u> , Shimomura I	Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease.	Endocr J	63(6)	545-554	2016,6
Mukai K, Kitamura T, Tamada D, Murata M, <u>Otsuki M</u> , Shimomura I	Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients.	Endocr J	63(11)	965-976	2016, 11

Otsuki M, Kitamura T, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai M, Morita S, Kasayama S, Shimomura I, Koga M	Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome.	Endocr J	63(11)	1017- 1023	2016, 11
Omotehara S, Nishida M, Satoh M, Inoue M, Kudoh Y, Horie T, Homma A, Nakamaru Y, Hatanaka KC, Shimizu C.	Sonographic findings of immunoglobulin G4- related sclerosing sialadenitis.	J Med Ultrason (2001)	43(2)	257-262	2016,4
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi T, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline	Endocri J	63(9)	765-784	2016,9

Y, Miyamura N, <u>Shimizu</u> C, <u>Otsuki</u> M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S					
レハナ・パービン、箱田明子、島田洋樹、横山敦、 <u>菅原明</u>	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	ACTH RELATED PEPTIDES	27	5	2016
<u>菅原明</u> 、 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	ACTH RELATED PEPTIDES	27	60	2016
Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi</u>	The prevalence of renal cyst in acromegaly.	Internal Med.	55(13)	1685-1690	2016

<u>Y.</u>					
Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahasi M, Sakaguchi K, Ogawa W, <u>Takahashi</u> <u>Y.</u>	The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients.	Growth Horm IGF Res	29	4-10	2016,8
Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, <u>Yamada</u> <u>S.</u> , Ogawa W, <u>Takahashi</u> <u>Y.</u>	Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma.	Endocr J	63(11)	953-963	2016,1 1
Nishizawa H, Iguchi	IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and	Sci Rep	6	34605	2016,1 0

G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Otake Y, Ogawa W, <u>Takahashi</u> <u>Y</u>	limits fibrosis in a p53- dependent manner.				
<u>高橋裕</u>	内分泌性高血圧 先端巨大 症における高血圧と心血管 リスク	最新医学	71	63-66	2016
坂東弘教、 井口元三、 <u>高橋裕</u>	トピックス 新たな疾患概 念 抗 PIT-1 抗体症候群	医学の歩み	Vol.257, No.12	1256- 1258	2016
<u>高橋裕</u>	老化に伴う内分泌系の変化 と栄養・代謝	基礎老化研 究	40	31-36	2016
<u>高橋裕</u>	内分泌疾患におけるアンメ ットメディカルニーズ 下 垂体前葉疾患	ホルモンと 臨床	62	3-8	2016
<u>高橋裕</u>	下垂体疾患~新しい治療薬 への期待	Medical Practice	Vol.33, No.11	1672- 1675	2016
<u>高橋裕</u>	内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症	Medicina	53	2091- 2094	2016
<u>高橋裕</u>	疾患特異的 iPS 細胞の下垂 体疾患への応用	BIO clinica	31	48-50	2016
Matsumoto R, <u>Takahashi</u> <u>Y</u>	Teromere A complex end of a chromosome; Telomeres and cellular sensecne in metabolic and endocrine disease.	In Tech	Chapter 7	143-162	2016
<u>片上秀喜</u>	リンパ球性下垂体炎	medicina	53(13)	2122- 2128	2016 年 12

					月
Fukuoka K, <u>Katakami</u> H, Matsutani M, Nishikawa R.	Human chorionic gonadotropin is detected in cerebrospinal fluid of most germinomas and may be a prognostic factor: assessment using by a highly sensitive enzyme immunoassay.	Journal of Neurosurgery: Pediatrics.	18(5)	573-577	2016,1 1
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	下垂体腺腫摘除手術の術野血あるいは海綿静脈洞サンプリング血中の視床下部ホルモン測定によるヒト視床下部機能の評価	本内分泌学会雑誌	92(suppl )	14-16	2016 年7月
Tadokoro R, <u>Katakami</u> H, Taniyama M.	A case of metastatic pancreatic neuroendocrine tumor that progressed to ectopic ACTH syndrome with GHRH production.	Internal Medicine	55(20)	2983	2016
Murakami K, <u>Katakami</u> H, Sasano K.	Pancreatic Solitary Fibrous Tumor Causing Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome.	Mol Cell Endocrinol	436	268-273	2016
Ohara N, <u>Katakami</u> H, Kamoi K.	Graves' disease and isolated adrenocorticotropin deficiency relating to a biologically inactive form of adrenocorticotrophic hormone : A case report and literature review.	Internal Medicine	55(18)	2649- 2658	2016

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	2017,3
Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A.	Anti-thyrotropin autoantibodies in patients with macro-thyrotropin and long-term changes in macro-thyrotropin and serum thyrotropin levels.	Thyroid	27(2)	138-146	2017,2
島津章	中枢神経病変：下垂体炎を中心に。特集「IgG4 関連疾患：全身から肝胆膵の病態に迫る」	肝胆膵	73(4)	577-583	2016年10月
Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A.	A possible cause of variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	54(4)	603-608	2016,4
Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T,	Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease	Pituitary	19(2)	138-148	2016,4



Hilliard A, Tian C, Sauter N, Biller BMK, Bertagna X					
<u>Shimatsu</u> A, Nagashima M, Hashigaki S, Ohki N, Chihara K	Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly.	Endocrine Journal	63(4)	337-347	2016,4
Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, <u>Yamada</u> <u>M.</u>	Whole-Exome Sequencing Study Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.	J Clin Endocrinol Metab	102(2)	566-575	2017,2
Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, <u>Oki Y,</u> Fukuda A	A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence.	Sci Adv	2(8)	e150172 3	2016,8
Tajima- Shirasaki N, Ishii KA, Takayama	Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c	J Biol Chem	292(26)	10791- 10800	2017,1

H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, <u>Iwasaki Y</u> , Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Murao K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T.	protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes.				
Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, <u>Iwasaki H</u> , Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, <u>Iwasaki Y</u> , Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H.	CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR $\alpha$ .	Sci Rep	6	39182	2016,1 2
Kaulage M, Maji B, Bhat J, <u>Iwasaki Y</u> , Chatterjee	Discovery and Structural Characterization of G- quadruplex DNA in Human Acetyl-CoA Carboxylase Gene Promoters: Its Role	J Med Chem	59(10)	5035- 5050	2016,5

S, Bhattachar ya S, Muniyappa K.	in Transcriptional Regulation and as a Therapeutic Target for Human Disease.				
<u>岩崎泰正</u>	下垂体におけるプロオピオ メラノコルチン遺伝子発現 調節機構に関する研究	日本下垂体 研究会誌	4	1-5	2017 年
<u>岩崎泰正</u>	内分泌刺激試験の必要性 は？	総合診療	27	1084	2017 年
西山充, <u>岩 崎泰正</u>	下垂体前葉機能低下症	最新医学	71	1913- 1919	2016 年

## Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma

Ryusaku Matsumoto<sup>1)</sup>, Masako Izawa<sup>2)</sup>, Hidenori Fukuoka<sup>3)</sup>, Genzo Iguchi<sup>3)</sup>, Yukiko Odake<sup>1)</sup>, Kenichi Yoshida<sup>1)</sup>, Hironori Bando<sup>1)</sup>, Kentaro Suda<sup>1)</sup>, Hitoshi Nishizawa<sup>1)</sup>, Michiko Takahashi<sup>1)</sup>, Naoko Inoshita<sup>4)</sup>, Shozo Yamada<sup>5)</sup>, Wataru Ogawa<sup>1)</sup> and Yutaka Takahashi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Aichi Children's Health and Medical Center, Obu, Japan

<sup>3)</sup> Division of Diabetes and Endocrinology, Kobe University Hospital, Kobe, Japan

<sup>4)</sup> Department of Pathology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>5)</sup> Department of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

**Abstract.** Most of acromegaly is caused by a sporadic somatotropinoma and a couple of novel gene mutations responsible for somatotropinoma have recently been reported. To determine the cause of sporadic somatotropinoma in Japanese patients, we analyzed 61 consecutive Japanese patients with somatotropinoma without apparent family history. Comprehensive genetic analysis revealed that 31 patients harbored guanine nucleotide-binding protein, alpha stimulating (*GNAS*) mutations (50.8%) and three patients harbored aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) mutations (4.9%). No patients had G protein-coupled receptor 101 (*GPR101*) mutations. The patients in this cohort study were categorized into three groups of *AIP*, *GNAS*, and others and compared the clinical characteristics. The *AIP* group exhibited significantly younger age at diagnosis, larger tumor, and higher nadir GH during oral glucose tolerance test. In all patients with *AIP* mutation, macro- and invasive tumor was detected and repetitive surgery or postoperative medical therapy was needed. One case showed a refractory response to postoperative somatostatin analogue (SSA) but after the addition of cabergoline as combined therapy, serum IGF-I levels were controlled. The other case showed a modest response to SSA and the switching to cabergoline monotherapy was also effective. These data suggest that although resistance to SSA has been reported in patients with *AIP* mutations, the response to dopamine agonist (DA) may be retained. In conclusion, the cause of sporadic somatotropinoma in Japanese patients was comparable with the previous reports in Caucasians, patients with *AIP* mutations showed unique clinical characteristics, and DA may be a therapeutic option for patients with *AIP* mutations.

**Key words:** Acromegaly, Gigantism, *GNAS*, *AIP*, *GPR101*

**SOMATOTROPINOMA** causes unregulated growth hormone (GH) hypersecretion, which results in acromegaly or gigantism [1]. Patients with acromegaly or gigantism without adequate treatment show a reduced life expectancy and impaired quality of life [2, 3]. Interestingly, endocrinological and clinical phenotypes of somatotropinoma greatly vary among patients; regarding serum GH and IGF-I levels, tumor size, tumor invasiveness, and response to medical therapy.

The underlying mechanism which yields this diversity has not been fully elucidated. Somatotropinoma is reportedly caused by unrestrained somatotroph proliferation by cell-cycle dysfunction as well as altered intracellular signaling regulating GH synthesis/secretion [4]. Although somatotropinoma tumorigenesis has not been fully understood, genetic analysis of somatic or germline mutations in patients with somatotropinoma revealed several pathogenetic mutations, which determine unique cellular and clinical characteristics. Therefore clarifying these mutations lead us to not only the understanding these tumorigenic processes but also to better management of the disease.

One of the most well-documented pathogenesis of somatotropinoma is activating guanine nucleotide-

Submitted Feb. 15, 2016; Accepted Jul. 7, 2016 as EJ16-0075  
Released online in J-STAGE as advance publication Aug. 6, 2016  
Correspondence to: Yutaka Takahashi, Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan. E-mail: takahash@med.kobe-u.ac.jp

binding protein,  $\alpha$  stimulating (*GNAS*) mutations [5]. Approximately 40% of patients with sporadic acromegaly harbor somatic *GNAS* mutations, leading to constitutively activated cAMP pathway [6]. In general, somatotropinoma harboring *GNAS* mutations tended to have higher serum GH and IGF-I levels, smaller tumor, and good response to somatostatin analogues (SSA) and dopamine agonists (DA) [7, 8].

Analysis of familial pituitary adenoma revealed that germline mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) gene cause pituitary adenoma, including somatotropinoma, prolactinoma, ACTHoma, or non-functioning pituitary adenoma [9]. Occurrence of germline mutations and loss of the normal allele in tumors suggest that *AIP* acts as a tumor suppression gene. Typically, patients with *AIP* mutations have a young age at disease onset, macro- and invasive tumor, and poor response to SSA. It is noteworthy that *AIP* mutations are occasionally detected in patients without family history of pituitary adenoma.

Recently, Trivellin *et al.* reported that microduplications on chromosome Xq26.3 cause somatotropinoma in children with gigantism, named X-linked acrogigantism (X-LAG) [10]. In addition, they also reported that among the duplicated genes on Xq26.3, the expression of G protein-coupled receptor 101 (*GPR101*) was highly upregulated in the pituitary tumors. Furthermore, *GPR101* sequence analysis revealed a missense mutation, c.924G>C (p.Glu308Asp), which resulted in an enhanced action of GPR101, in 11 of 248 (4.4%) patients with sporadic acromegaly.

The diagnosis of syndromic pituitary adenoma, such as McCune-Albright syndrome, Carney complex, or multiple endocrine neoplasia type 1 is not generally difficult because the patients exhibit several clinical characteristic manifestations. However, it is difficult to differentiate the acromegalic patients clinically caused by *GNAS*, *AIP*, or *GPR101*, but it would be useful to clarify these mutations because it may help to make the strategy for treatment. Here, we investigated the prevalence of pathogenetic somatic mutations of *GNAS*, *AIP*, and *GPR101* in Japanese patients with sporadic somatotropinoma and analyzed the clinical characteristics.

## Materials and Methods

### Patients

This study was approved by the Kobe University Hospital and Toranomon Hospital Ethics Committee.

We recruited 61 consecutive patients with sporadic acromegaly or gigantism without a family history of pituitary tumors, who underwent surgical treatment at Toranomon Hospital between May 2005 and May 2010. All patients provided written informed consent for genetic analysis. The diagnosis of somatotropinoma was histologically confirmed. Clinical data were retrospectively collected from patients' medical records. The diagnosis of acromegaly was based on clinical signs, lacking of serum GH suppression to <1.0 ng/mL during a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), elevated serum IGF-I levels corresponding to the normal range for age- and sex-matched individuals, and the presence of pituitary tumor according to the guideline [11]. The duration of acromegaly was assessed visually by comparison of photographs and by the onset of related symptoms as previously described [11]. Serum GH and IGF-I levels were measured by an immunoenzymometric assay using the ST AIA-PACK hGH kit (TOSOH Co., Tokyo, Japan) and an immunoradiometric assay using "Daiichi" IGF-I IRMA kit (FUJIFILM RI Pharma Co., Tokyo, Japan), respectively. Intra- and inter-assay coefficients of variation (C.V.) for the assay of GH and IGF-I were as follows: GH (intra-C.V. 1.3% and inter-C.V. 3.3%) and IGF-I (intra-C.V. 1.1% and inter-C.V. 2.2%), respectively. Acute octreotide test (SSA test) and bromocriptine test (BRC test) were performed as previously described [12]. In brief, following the subcutaneous injection of 50  $\mu$ g octreotide or the oral administration of 2.5 mg bromocriptine, serum GH level was measured every two hours until eight hours after administration.

### DNA extraction

Tumor DNA was extracted using the Genra Puregene Tissue Kit (QIAGEN, Venlo, Netherlands). Genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes using the Genra Puregene Blood Kit (QIAGEN, Venlo, Netherlands).

### Genetic analysis

Using tumor DNA, *GNAS* gene analysis was performed with amplifications of regions containing 2 sites of activating somatic mutations in codons 201 and 227 [5]. *AIP* gene analysis was performed in patients who revealed negative for *GNAS* mutations as previously described [9]. We also analyzed deletions/duplications in *AIP* gene in the patients without *AIP* mutation with younger age (< 40 years), invasive

tumor, or macroadenoma (> 10 mm). Deletions/duplications analysis was performed using SALSA MLPA kit P244 designed to detect deletions/duplications in *AIP*, *MEN1*, and *CDKN1B* genes (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) according to the manufacturer's instructions. We further analyzed *AIP* mutations using genomic DNA in patients who were positive for the *AIP* mutations in the tumor. *GPR101* gene analysis was also performed with amplifications of region containing codon 308, which was previously reported as a recurrent somatic mutation in acromegaly [10]. Each primer sequence is available with request. All sequencing analysis was performed as follows; 35 cycle of PCR involved a denaturation step at 95 °C for 20 s, annealing step at 60 °C for 30 s, and extension step at 72 °C for 30 s. PCR products were sequenced using BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequence Kit (Applied Biosystems, Tokyo, Japan), followed by analysis with ABI Prism 310 Genetic analyzer (Applied Biosystems, Tokyo, Japan).

### Immunohistochemistry

Immunohistochemistry for paraffin-embedded tumor samples was performed by using avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) as previously described [13]. The following primary antibody were used: AIP (HPA004063, SIGMA-ALDRICH, U.S.A.), E-cadherin, somatostatin receptor subtype 2 and 5 (SSTR2, 5) (SS-800 and SS-838, Gramsch Lab., Germany), and dopamine D2 receptor (D2R).

### Statistical analysis

Data are expressed as means  $\pm$  standard deviations or medians [interquartile range]. Continuous data in multiple groups were compared by a one-way analysis of variance or a Kruskal–Wallis test with a *post-hoc* test. Categorical data in multiple groups were compared by a  $\chi^2$  test followed by Tukey's honestly significant difference test. *P*-values of 0.05 or less were considered significant. Statistical analyses were performed using JMP Statistical Database Software version 8.0.1 (SAS Institute, Inc. Cary, NC, USA).

## Results

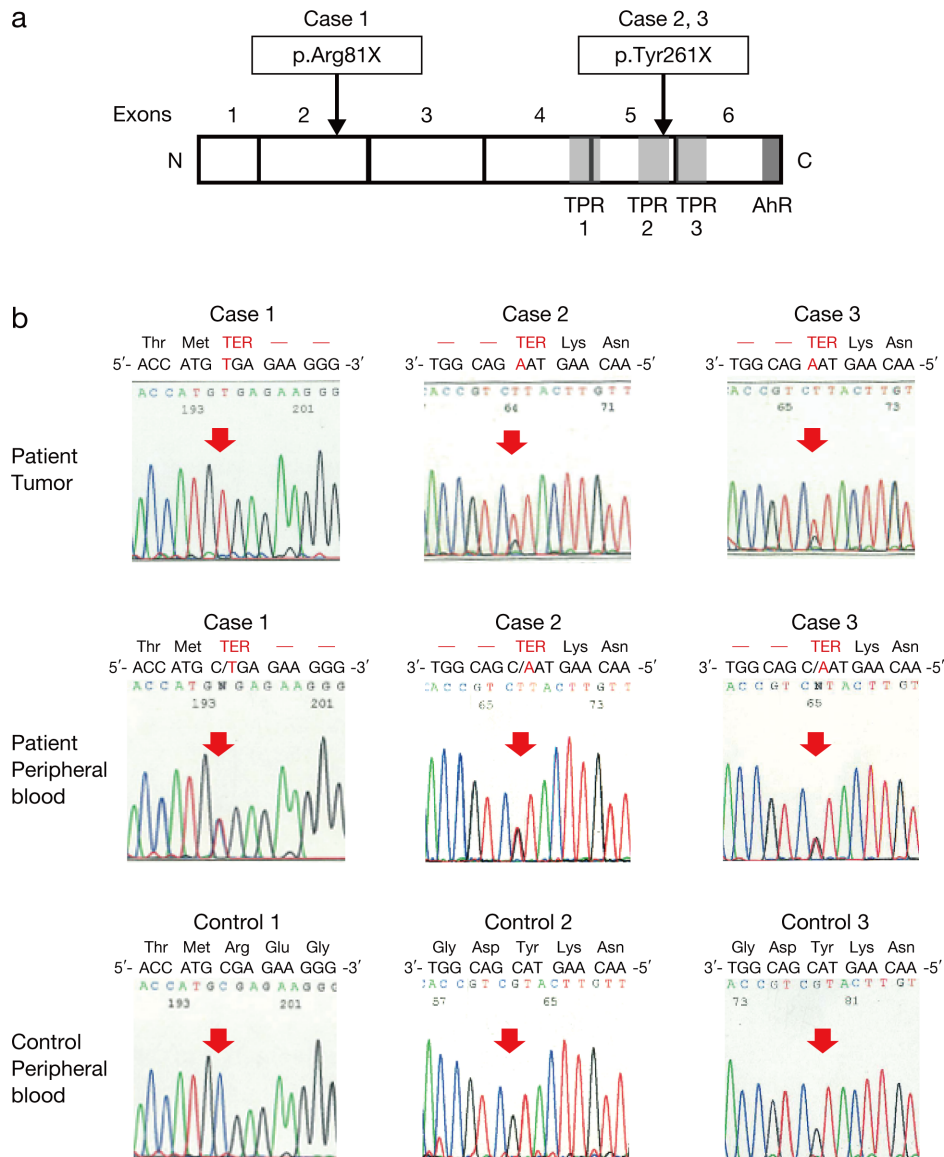
### Genetic analysis

Clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The patients cohort consisted of 28 male (46%) and 33 female (54%). Eighty five percent of

the patients revealed a macroadenoma. The analysis of *GNAS* mutation in the tumor revealed 31 heterozygous mutations (50.8%); 22 case of c.601C>T (p.Arg201Cys), 4 case of c.680A>T (p.Gln227Leu), 3 case of c.602G>A (p.Arg201His), 1 case of c.601C>A (p.Arg201Ser), and 1 case of c.680A>G (p.Gln227Qrg), in which all mutations reportedly cause somatotropinoma. The analysis of *AIP* gene revealed that 3 patients exhibited a germline mutation with loss of heterozygosity (LOH) in the tumor (4.9%) (Fig. 1). A heterozygous c.241C>T (p.Arg81X) in exon 2 was detected in a 7-year-old male patient (Case 1) and heterozygous c.783C>A (p.Tyr261X) in exon 5 was detected in a 26-year-old male (Case 2) and 46-year-old female patient (Case 3) in the DNA from peripheral blood. Both mutations cause stop codon and result in a truncated AIP protein, which have been previously described [14] (Fig. 1a, b). We further performed a MLPA analysis to detect *AIP* deletions/duplications in 27 patients, who were in suspicion of AIP abnormality because of the clinical characteristics. However, no *AIP* gene deletions/duplications were detected. At last, somatic *GPR101* mutation in codon 308, which was detected in sporadic acromegaly [10] was examined in remaining 27 patients. No mutations in codon 308 of *GPR101* were detected. These results demonstrate that the prevalence of *GNAS* mutation was 50.8%, *AIP* mutation was 4.9%, and unknown causes were 44.3% in Japanese patients with somatotropinoma.

**Table 1** Clinical characteristics of patients with somatotropinoma

Age (years)	46.2 $\pm$ 13.5
Sex (male/female)	28/33
Height (cm; male/female)	175.0 $\pm$ 9.3 / 158.1 $\pm$ 7.8
Body weight (kg; male/female)	82.6 $\pm$ 12.2 / 62.7 $\pm$ 10.4
BMI	25.9 $\pm$ 3.3
Disease duration (years)	3.0 [6.3]
Macroadenoma (%)	85
Tumor volume (cm <sup>3</sup> )	1.1 [2.1]
Knosp grade (%; 0/1/2/3/4)	36/17/19/25/3
Random GH (ng/mL)	11.6 [14.5]
Nadir GH (ng/mL)	5.7 [9.9]
IGF-I (ng/mL)	640 [372]
IGF-I SDS	6.7 $\pm$ 2.6
PRL (ng/mL)	11.7 [22.0]
n	61



**Fig. 1** (a) *AIP* gene structure and the location of *AIP* gene mutations. (b) Somatic and germline *AIP* mutations in each case. A heterozygous mutation in peripheral blood and LOH in the tumor were detected. All mutations were predicted to result in a production of truncated AIP protein. TPR, tetratricopeptide repeat domain; AhR, Aryl hydrocarbon receptor binding domain.

We next compared clinical indices of each group to clarify the clinical characteristics. The *AIP* group showed younger age at the disease onset, higher height, heavier body weight, larger tumors, and higher nadir GH among three groups (Table 2). The *GNAS* group showed smaller tumor size, higher serum GH levels corresponding to the tumor size, and better responses to SSA and BRC test as compared to the *AIP* and others group.

### *Patients with AIP mutation*

#### **Case 1.**

A 7-year-old boy presented with tall stature (146.4 cm, +4.8 SD). His serum GH and IGF-I levels were markedly elevated (54.6 ng/mL and 1,108 ng/mL (+5.3 SDS), respectively). Nadir serum GH level during OGTT was 46.2 ng/mL. Pituitary magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 38-mm-sized inva-

**Table 2** Comparison of clinical characteristics of *AIP*, *GNAS*, and others groups

	<i>AIP</i>	<i>GNAS</i>	Others	<i>p</i>
Age (years)	23.7 ± 20.1 **	48.5 ± 11.3	46.2 ± 13.3	<0.01 **
Sex (male/female)	2/1	15/16	11/16	0.64
Disease duration (years)	3.0 [3.0]	4.0 [4.0]	2.0 [8.8]	0.97
Height (cm; male/female)	146.4, 193.6 / 163.3	175.4 ± 6.0 / 157.3 ± 9.3	175.8 ± 3.5 / 158.5 ± 6.6	—
Height SDS	3.3 ± 1.9 **	0.47 ± 1.3	0.63 ± 0.9	<0.01 **
Body weight (kg; male/female)	47.9, 102.0 / 88.1	85.4 ± 9.7 / 63.7 ± 10.1	81.3 ± 6.3 / 59.3 ± 7.5	—
Body weight SDS	5.7 ± 1.4 **	1.9 ± 1.4	1.3 ± 1.1	<0.01 **
BMI	27.5 ± 1.9	26.5 ± 0.7	24.7 ± 0.7	0.14
Tumor volume (cm <sup>3</sup> )	8.1 [11.4] **	1.0 [1.4]	1.4 [2.4]	<0.01 **
Knosp grade (%; 0/1/2/3/4)	0/0/0/100/0	37/26/26/11/0	43/7/14/29/7	0.06
Random GH (ng/mL)	23.3 [29.6]	11.8 [15.6]	7.2 [13.2]	0.09
Nadir GH (ng/mL)	12.2 [38.6] *	7.6 [8.8]	3.4 [7.1]	0.03 *
IGF-I (ng/mL)	927 [448]	654 [444]	566 [283]	0.12
IGF-I SDS	5.7 ± 3.4	7.3 ± 2.7	6.2 ± 2.2	0.21
PRL (ng/mL)	21.9 [27.4]	17.2 [59.5]	10.9 [7.7]	0.47
Hypertension (%)	66.7	40.7	30.4	0.49
Dyslipidemia (%)	33.3	7.4	0	0.08
Diabetes (%)	0	22.7	10.5	0.33
HbA1c (%)	5.9 ± 0.46	5.7 ± 0.88	5.5 ± 0.74	0.66
DGA/SGA (%)	33/67	73/27	57/43	0.36
MIB-1 index (%)	0.5 ± 0.9	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.88
SSA test (%change)	51.0 ± 15.8	90.2 ± 10.4 **	71.7 ± 22.7	<0.01 **
BRC test (%change)	25.6 ± 8.8	74.6 ± 21.2 *	56.8 ± 19.2	0.02 *
n	3	31	27	

\* indicates *P* value < 0.05. \*\* indicates *P* value < 0.01.

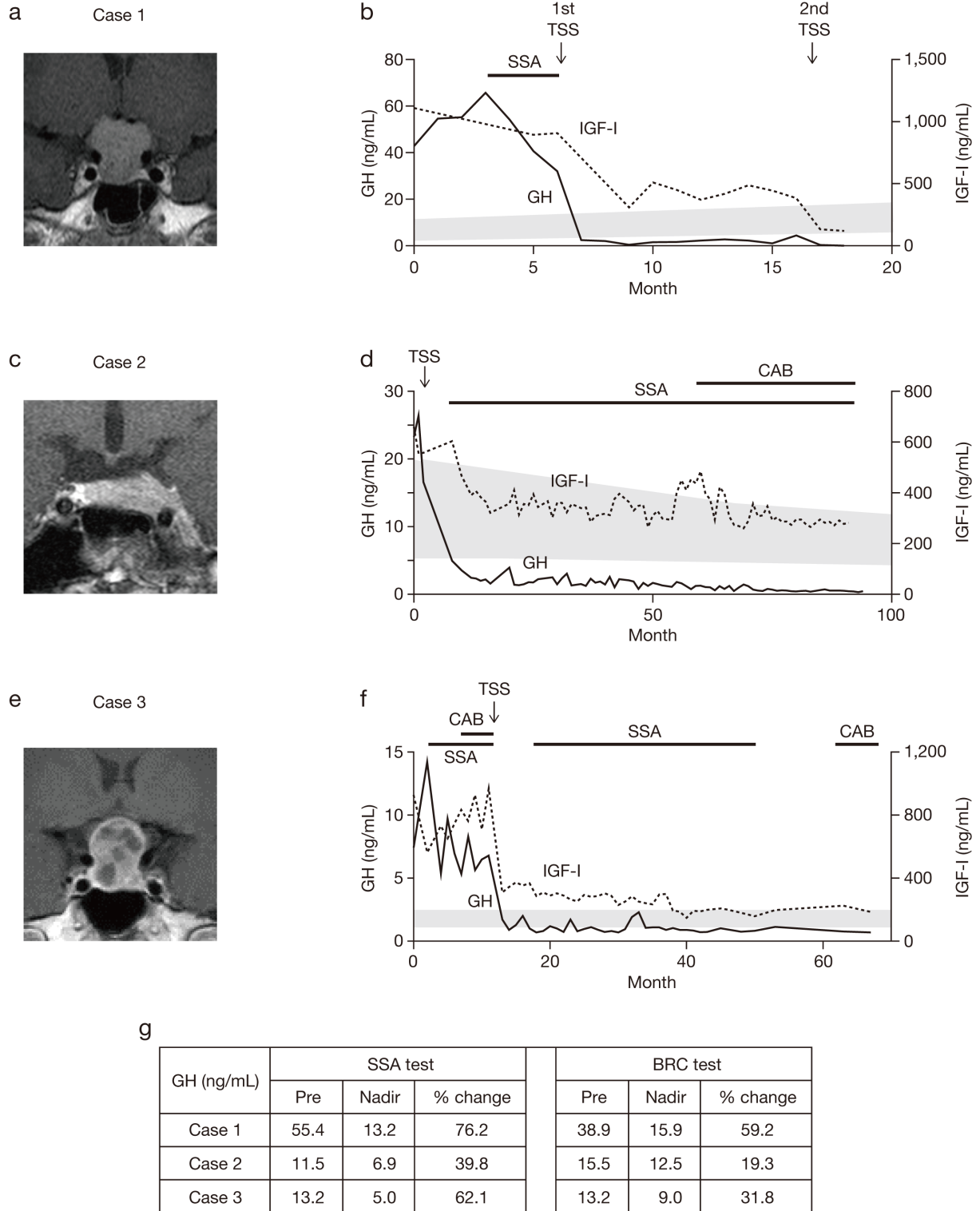
sive pituitary adenoma (Fig. 2a). He was diagnosed with gigantism. Presurgical long-acting octreotide acetate (octreotide LAR) was started; however, apparent tumor shrinkage was not observed (16.3 cm<sup>3</sup> to 13.8 cm<sup>3</sup>). After 3 months administration of octreotide LAR, transsphenoidal surgery was performed. After the surgery, his serum GH, nadir GH, and IGF-I levels were improved but slightly higher than normal range (0.46–2.4 ng/mL, 1.5 ng/mL, and 307.8–509.2 ng/mL, respectively) (Fig. 2b). However, seven months after the surgery, his residual tumor became enlarged without any symptoms. Then, he underwent the second surgery. The second surgery achieved complete tumor resection and his serum GH and IGF-I levels became within normal range (0.03 ng/mL and 119–208 ng/mL, respectively) (Fig. 2b). *AIP* sequence analysis revealed a germline heterozygous nonsense mutation c.241C>T (p.Arg81X) in exon 2 with LOH in the tumor (Fig. 1a, b).

#### Case 2.

An 18-year-old man presented with tall stature (193.6

cm, +4.0 SD) and acral enlargement. His random GH level was 23.3 ng/mL and serum IGF-I level was 660 ng/mL (+2.5 SDS). Nadir serum GH level during the OGTT was 12.2 ng/mL. Pituitary MRI revealed a 30-mm-sized invasive pituitary adenoma (Fig. 2c). He was diagnosed as gigantism. Presurgical octreotide LAR did not reduce tumor size (4.9 cm<sup>3</sup> to 4.7 cm<sup>3</sup>). After 4 months administration of octreotide LAR, he underwent transsphenoidal surgery; however his serum GH and IGF-I levels remained higher than normal range, then he was treated with octreotide LAR. Although his IGF-I levels had been controlled by 40 mg/month of octreotide LAR for 5 years, his serum IGF-I levels escaped and elevated higher than normal range (484.7 ng/mL, +3.3 SDS) (Fig. 2d). Therefore, cabergoline with octreotide LAR was started as a combination therapy. Thereafter, his serum GH and IGF-I levels were well-controlled for at least 3 years. *AIP* gene analysis revealed a germline nonsense mutation c.783C>A (p.Tyr261X) in exon 5 with LOH in the tumor (Fig. 1a, b).





**Fig. 2** MRI findings and clinical courses of patients with *AIP* mutations. Case 1, (a) and (b); Case 2, (c) and (d); Case 3, (e) and (f). Shaded areas indicate IGF-I normal range corresponding to age- and sex-matched Japanese population. TSS, transphenoidal surgery; SSA, somatostatin analogue; CAB, cabergoline. (g) Results of acute octreotide test (SSA test) and bromocriptine test (BRC test).

**Case 3.**

A 46-year-old woman presented with a visual disturbance. Although her height was within normal limit (163.3 cm), she had acromegalic face. Her serum GH and IGF-I levels were elevated (13.2 ng/mL and 927 ng/mL (+9.6 SDS), respectively). Nadir serum GH level during the OGTT was 7.7 ng/mL. Pituitary MRI showed a 36 mm-sized invasive pituitary adenoma compressing optic chiasm (Fig. 2e). She was diagnosed with acromegaly. Because she first refused surgery, she was treated with octreotide LAR and then cabergoline was added as a combination therapy (Fig. 2f). Although visual disturbance improved and serum GH levels decreased after combination therapy, serum IGF-I levels and the size of the tumor assessed by MRI (8.1 cm<sup>3</sup> to 7.3 cm<sup>3</sup>) did not show any apparent changes. She then underwent transsphenoidal surgery. Most of the tumor was removed and serum GH (1.2 ng/mL) and IGF-I (302 ng/mL, +3.9 SDS) levels improved. But serum GH and IGF-I levels remained higher than the normal range, octreotide LAR was started. *AIP* gene analysis revealed a germline nonsense mutation c.783C>A (p.Tyr261X) in exon 5 with LOH in the tumor (Fig. 1a, b). After 2 years of treatment, finally her serum IGF-I levels decreased to normal range; however, she eventually stopped visiting the hospital. After the cessation of the treatment for 1 year, she came to the hospital. Because her serum IGF-I level was slightly elevated (224 ng/mL, +2.1 SDS), we tried cabergoline monotherapy. Thereafter, serum GH and IGF-I levels were normalized.

**Immunohistochemical analysis in cases with *AIP* mutation**

Immunohistochemical analysis using primary antibody against AIP protein, which recognizes 21-134 amino acids of the protein, revealed a complete loss of AIP protein expression in all cases with *AIP* mutations (Fig. 3).

Interestingly, two patients with *AIP* mutation showed response to cabergoline therapy as a combined or monotherapy. Then we analyzed the expression of D2R in the tumor as well as that of SSTR2 and 5. It has been reported that somatotropinoma with *AIP* mutation is not associated with a reduced expression of SSTR2 and 5 and downstream signaling of SSTR2 is impaired [15, 16]. In line with this, SSTR2 and 5 were strongly expressed on cell membrane in all cases (Fig. 3). Intriguingly, D2R was also expressed in all cases,

supporting the efficacy of the D2 agonist.

Loss of membranous E-cadherin expression is reportedly correlated with the tumor size and resistance to SSA treatment [17]; however, E-cadherin expression level in somatotropinoma with *AIP* mutation has not been reported. Therefore, we analyzed E-cadherin expression in the tumor tissues. We found that E-cadherin expression was substantially diminished in all cases with the *AIP* mutations (Fig. 3).

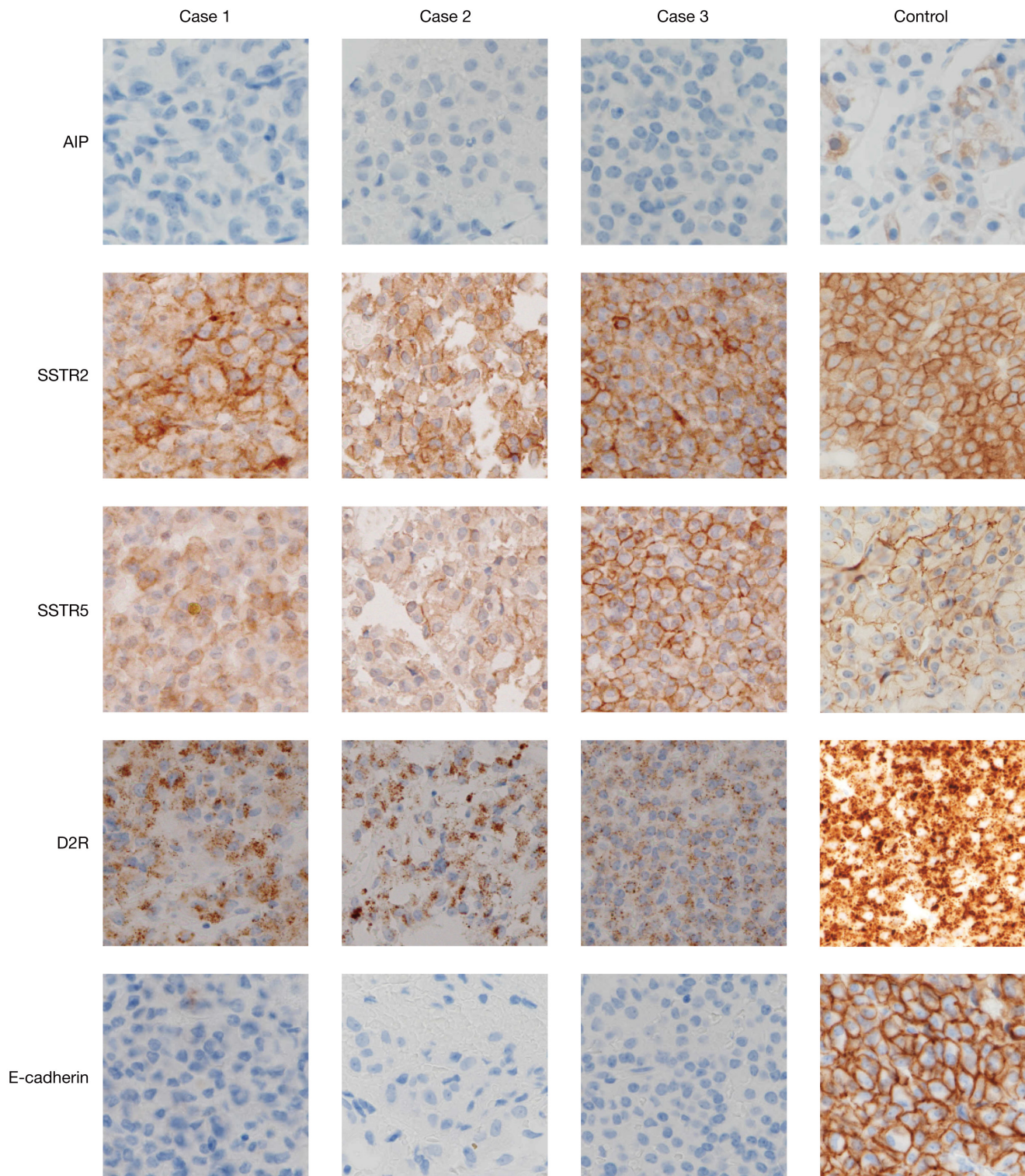
**Familial screening**

Although these 3 patients with *AIP* mutation had no family history of endocrine disorders including pituitary adenoma, familial screening was performed in the relatives of case 1 and 2. Mutation carriers were found in both of the families. Father of case 1 had the same *AIP* mutation as the proband. However, he had neither pituitary hormone abnormality nor pituitary tumor. In case 2, father and sister revealed the same *AIP* mutation, but no pituitary hormone abnormality nor pituitary tumor was detected thus far.

**Discussion**

In the present study, we showed the prevalence of *GNAS*, *AIP*, and *GPR101* gene mutations in sporadic Japanese patients with somatotropinoma. The prevalence of *GNAS* mutations were comparable with the previous report of Japanese acromegalic patients [18]. On the other hand, although it has been reported that *AIP* mutations in sporadic Japanese patients with somatotropinoma may be extremely rare [19], our cohort study showed a comparable prevalence of *AIP* mutations (4.9%) to that of European patients [19-21]. In addition, our results suggest that the prevalence of *GPR101* mutation is rare in Japanese patients. These data suggest that the ratio of causal genes in Japanese patients is comparable with the previous report in Caucasians.

In this study, we detected no p.Glu308Asp mutation in the *GPR101* gene. Trivellin *et al.* reported that the mutation was detected in 11 of 248 (4.4%) patients with sporadic acromegaly. Functional study revealed that the mutant GPR101 exhibit a higher ability of GH secretion in GH3 cells, suggesting that it plays causal role in somatotropinoma. However, a population based exome-sequencing data set, the ExAC Browser showed that c.924G>C (p.Glu308Asp) in *GPR101* gene is observed in 0.37% of total cohort in 61,500 normal individuals, which is approximately 100 times



**Fig. 3** Immunohistochemical analysis in somatotropinomas with the *AIP* mutations

AIP was not expressed and SSTR2, SSTR5, and D2R were strongly expressed in somatotropinomas with the *AIP* mutations. E-cadherin expression was obviously decreased in somatotropinomas with the *AIP* mutations. The results of control samples include AIP staining (normal anterior pituitary) and SSTR2, SSTR5, D2R, and E-cadherin staining of AIP mutation-negative somatotropinoma. SSTR, somatostatin receptor; D2R, dopamine D2 receptor.

higher than population prevalence of acromegaly (40 cases per million; 0.004%) [22], suggesting that most individuals who harbor this *GPR101* mutation may not develop somatotropinomas. Thus, a caution has been urged in the interpretation of this mutation as a cause of the disease [23]. These data suggest that the role of *GPR101* mutation in the development of somatotropinoma still remains inconclusive.

In this study, 4.9% of somatotropinomas carried *AIP* mutations. Immunohistochemical analysis demonstrated a loss of AIP protein in the tumor in all 3 cases (Fig. 3). Case 2 and 3 possess p.Tyr261X mutation, which result in a truncation in the C-terminal portion of AIP protein, suggesting a presence of N-terminal epitope. However, immunohistochemical analysis showed an absence of AIP protein expression in these cases. These results suggested that this mutation may affect AIP protein expression, degradation, or intracellular localization as well as producing the truncated protein. These results are compatible with the LOH in the tumor. Generally, somatotropinoma with *AIP* mutation showed aggressive phenotype and resistance to SSA therapy [24, 25]. Interestingly, we found that E-cadherin expression was lost in tumor tissues of all cases with the *AIP* mutations, which may explain at least in part, the mechanism underlying the aggressive phenotype and resistance to SSA. As the molecular mechanisms underlying SSA resistance, it has been suggested that AIP protein exerts anti-proliferative effect *via* ZAC1 in the downstream of SSTR2 [15]. Intriguingly, two patients with *AIP* mutations in this study demonstrated the efficacy of D2 agonist cabergoline, suggesting that the inhibitory signals downstream of D2R were preserved even when function of AIP protein was impaired. This is important because somatotropinoma with *AIP* mutations generally show a large and invasive tumor, indicating that it is likely that the postoperative medical therapy is necessary and in addition, it generally exhibits resistance to SSA. Although further investigations with more number of patients with *AIP* mutations are necessary, these data suggest that cabergoline monotherapy or combination therapy with SSA is a potential option when SSA resistance is observed. Interestingly, Case 2 and 3, in whom cabergoline combined or monotherapy was effective, did not show a good response to BRC test (Fig. 2g), indicating that cabergoline therapy should be taken into consideration, even if a poor response in BRC test was observed.

We clearly demonstrated that clinical indices of age,

tumor diameter, and nadir GH discriminated *AIP* from *GNAS* and others group. *AIP* group showed younger age, larger tumor, and higher nadir GH levels and *GNAS* group showed a relatively smaller tumor and higher GH production corresponding to the tumor size. These characteristics may be reflected by the role of AIP and Gs $\alpha$  in cell proliferation and GH production. In comparison with the *AIP* and *GNAS* group, the others group showed relatively heterogeneous phenotype in terms of the hormonal activities and tumor sizes, suggesting that this group may consist of somatotropinoma caused by several different causes.

In the present study, 44.3% of patients revealed unknown cause. Recently, Valimaki *et al.* reported the result of whole-genome sequencing in 12 somatotropinomas [26]. They showed that somatotropinoma had a low number of somatic genetic alterations and only recurrent somatic mutations were the *GNAS* mutations (p.Arg201Cys), suggesting that there may be no major genetic alterations except for the *GNAS* mutations in somatotropinomas. Recently, epigenetic modifications such as DNA methylation or histone acetylation reportedly play a role in the development of pituitary adenomas [27]. Also, it has been reported that non-coding RNA, for example, MEG3 functions as a growth suppressor in pituitary tumor cells, indicating that non-coding RNA might have a tumorigenic role [28]. These mechanisms may explain the unknown pathogenesis of somatotropinomas.

This study has several limitations. First, we performed a sequential analysis of each gene, indicating that all genes were not analyzed in all patients. However, there have been no reports that multiple driver mutations were detected in the same patient as far as we have searched, justifying this strategy. Also gene deletion/duplication analysis of *AIP* was performed in a subgroup of patients. We can not exclude the possibility that we might miss some patients with deletion in atypical patients. Second, *GNAS* and *GPR101* gene analysis were restricted in their hot spots, codon 201/227 and codon 308, respectively. However, although numerous analysis of *GNAS* gene were performed in various tumors, constitutive active form of Gs $\alpha$  was observed only in codon 201/227 mutations, indicating that it is sufficient to analyze codon 201/227. Regarding *GPR101* mutation, p.Ala397Lys change has theoretically been reported to be activating mutation [10]. However, Trivellin *et al.* has not detected this mutation in their study. Finally the number of patients was lim-

ited so that more number of patients may be necessary to clarify an accurate ratio of causal mutations.

In conclusion, we demonstrated that the prevalence of *GNAS*, *AIP*, and *GPR101* gene mutations in Japanese patients with sporadic somatotropinomas was comparable with the previous studies. *AIP* mutation discriminates clinical phenotypes from *GNAS* or others. Cabergoline therapy may be efficacious in patients with the *AIP* mutations.

### Acknowledgements

The authors are very grateful to C. Ogata, K. Imura,

and M. Akatsuka for their excellent technical assistance. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology 26670459, 23659477, 23591354, and 22591012, and Grants-in-Aid for Scientific Research (research on hypothalamic-hypophyseal disorders) from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

### Disclosure

The authors declare no conflict of interest associated with this research.

### References

- Melmed S (2006) Acromegaly. *N Engl J Med* 355: 2558-2573.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP (2008) Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 61-67.
- Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, *et al.* (2005) Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3337-3341.
- Melmed S (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119: 3189-3202.
- Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, *et al.* (1989) GTPase inhibiting mutations activate the [alpha] chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 340: 692-696.
- Vallar L, Spada A, Giannattasio G (1987) Altered Gs and adenylyl cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 330: 566-568.
- Freda PU, Chung WK, Matsuoka N, Walsh JE, Kanibir MN, *et al.* (2007) Analysis of *GNAS* mutations in 60 growth hormone secreting pituitary tumors: correlation with clinical and pathological characteristics and surgical outcome based on highly sensitive GH and IGF-I criteria for remission. *Pituitary* 10: 275-282.
- Taboada GF, Neto LV, Luque RM, Córdoba-Chacón J, de Oliveira Machado E, *et al.* (2011) Impact of *gsp* Oncogene on the mRNA Content for Somatostatin and Dopamine Receptors in Human Somatotropinomas. *Neuroendocrinology* 93: 40-47.
- Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, *et al.* (2006) Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the *AIP* Gene. *Science* 312: 1228-1230.
- Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, *et al.* (2014) Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and *GPR101* mutation. *N Engl J Med* 371: 2363-2374.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, *et al.* (2011) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract* 17: 636-646.
- Tanaka S, Fukuda I, Hizuka N, Takano K (2010) Gender differences in serum GH and IGF-I levels and the GH response to dynamic tests in patients with acromegaly. *Endocr J* 57: 477-483.
- Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, *et al.* (2013) Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J* 60: 507-515.
- Nishizawa H, Fukuoka H, Iguchi G, Inoshita N, Yamada S, *et al.* (2013) *AIP* mutation identified in a patient with acromegaly caused by pituitary somatotroph adenoma with neuronal choristoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121: 295-299.
- Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Albani N, Fowkes RC, *et al.* (2012) Somatostatin Analogs Modulate *AIP* in Somatotroph Adenomas: The Role of the ZAC1 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1411-E1420.
- Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M (2013) Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 24: 238-246.
- Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, *et al.* (2010) The Expression of E-Cadherin in Somatotroph Pituitary Adenomas Is Related to Tumor Size, Invasiveness, and Somatostatin Analog Response. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2334-2342.
- Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, *et al.*

- (2010) Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinomas. *Eur J Endocrinol* 163: 531-539.
19. Iwata T, Yamada S, Mizusawa N, Golam HMD, Sano T, *et al.* (2007) The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 499-502.
  20. Preda V, Korbonits M, Cudlip S, Karavitaki N, Grossman AB (2014) Low rate of germline AIP mutations in patients with apparently sporadic pituitary adenomas before the age of 40: a single-centre adult cohort. *Eur J Endocrinol* 171: 659-666.
  21. Barlier A, Vanbellinghen J-F, Daly AF, Silvy M, Jaffrain-Rea M-L, *et al.* (2007) Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene Are Not Highly Prevalent among Subjects with Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1952-1955.
  22. Scacchi M, Cavagnini F (2006) Acromegaly. *Pituitary* 9: 297-303.
  23. Daly AF, Trivellin G, Stratakis CA (2015) Gigantism, acromegaly, and GPR101 mutations. *N Engl J Med* 372: 1265.
  24. Oriola J, Lucas T, Halperin I, Mora M, Perales MJ, *et al.* (2013) Germline mutations of AIP gene in somatotropinomas resistant to somatostatin analogues. *Eur J Endocrinol* 168: 9-13.
  25. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, *et al.* (2012) Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E663-670.
  26. Valimaki N, Demir H, Pitkanen E, Kaasinen E, Karppinen A, *et al.* (2015) Whole-Genome Sequencing of Growth Hormone (GH)-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3918-3927.
  27. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G (2013) The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. *PLoS One* 8: e82619.
  28. Zhang X, Zhou Y, Mehta KR, Danila DC, Scolavino S, *et al.* (2003) A Pituitary-Derived MEG3 Isoform Functions as a Growth Suppressor in Tumor Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5119-5126.