

研究報告書表紙

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関する調査研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 有馬 寛

平成30（2018）年 5月

## 研究報告書目次

### 目 次

I . 総括研究報告	
間脳下垂体機能障害に関する研究	----- 1
有馬寛(名古屋大学大学院医学系研究科 教授)	
II . 分担研究報告	
1 . ACTH分泌異常症に関する研究	----- 3
沖隆(浜松医科大学医学部 特任教授)	
岩崎泰正(高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 教授)	
柳瀬敏彦(福岡大学医学部 教授)	
菅原明(東北大学大学院医学系研究科 教授)	
蔭山和則(弘前大学大学院医学研究科 准教授)	
2 . GH分泌異常症に関する研究	----- 6
高橋裕(神戸大学大学院医学研究科 准教授)	
島津章(国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長)	
高野幸路(北里大学医学部 診療教授(准教授))	
堀川玲子(国立研究開発法人国立成育医療研究センター・内分泌代謝科・医長)	
神崎晋(鳥取大学医学部統合内科医学講座 周産期・小児科学分野 教授)	
3 . TSH分泌異常症に関する研究	----- 13
山田正信(群馬大学大学院医学系研究科 教授)	
大月道夫(大阪大学大学院医学系研究科 講師)	
4 . PRL分泌異常症に関する研究	----- 18
大月道夫(大阪大学大学院医学系研究科 講師)	
島津章(国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長)	
中里雅光(宮崎大学医学部 教授)	
杉野法広(山口大学大学院医学系研究科 教授)	
5 . ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究	----- 23
蔭山和則(弘前大学大学院医学研究科 准教授)	
杉野法広(山口大学大学院医学系研究科 教授)	
井野元智恵(東海大学医学部 講師)	
6 . バソプレシン分泌異常症に関する研究	----- 26
有馬寛(名古屋大学大学院医学系研究科 教授)	
梶村益久(藤田保健衛生大学医学部 教授)	
横山徹爾(国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長)	
7 . 偶発的下垂体腫瘍腫瘍に関する研究	----- 29
田原重志(日本医科大学医学部 准教授)	
有田和徳(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授)	
山田正三(国家公務員共済組合連合会 虎の門病院間脳下垂体外科 部長)	
井野元智恵(東海大学医学部 講師)	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 35

## ・ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する研究

研究代表者

有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

研究要旨

間脳下垂体疾患を ACTH 分泌異常症、TSH 分泌異常症、GH 分泌異常症、PRL 分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、偶発的下垂体腫瘍に分類し、それぞれの診断基準の問題点を検討のうえ、診断基準の改訂案を策定した。また、重症度分類や臨床調査個人票の問題点も検討した。

A．研究目的

間脳下垂体疾患の診療に資する診断基準を策定する。また、現行の重症度や臨床調査個人票の問題点も明らかにする。

B．研究方法

間脳下垂体疾患を ACTH 分泌異常症、TSH 分泌異常症、GH 分泌異常症、PRL 分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、偶発的下垂体腫瘍に分類し、それぞれの疾患の最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、現行の診断基準における問題点を明らかにしたうえで改定案を作成する。また、それぞれの疾患の重症度や臨床調査個人票の内容も検討する。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし。

C．研究結果

いずれの疾患の診断基準においても、多くの問題点が抽出された。特に、小児期から成人への移行期の診療の問題点が明らかとな

り、シームレスな診療を行うための改訂案が検討された。また、現行の重症度が必ずしも疾患の重症度を反映していない可能性も指摘された。臨床個人調査票の問題点も明らかとなったが、同調査票に基づいて行う調査研究を十分に検討してから調査項目の改訂を検討する方針が確認された。

D．考察

間脳下垂体疾患の診療指針を策定する際には移行期の医療をどのように行うかを十分に検討する必要がある。また、重症度を何に基づいて改訂するかも重要な課題である。さらに臨床個人調査票に基づいて間脳下垂体疾患の調査研究を今後行うためにも、調査項目を十分に検討する必要がある。

E．結論

間脳下垂体疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の問題点を明らかにした。今後の公表に向けてさらなる検討を行う予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

各分担者報告参照

2. 学会発表

各分担者報告参照

H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## . 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

ACTH 分泌異常症に関する研究

研究分担者

沖 隆 浜松医科大学地域家庭医療学 特任教授

柳瀬 敏彦 福岡大学医学部糖尿病・内分泌内科 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 教授

菅原 明 東北大学医学系研究科保健学専攻臨床検査医科学講座分子内分泌学分野 教授

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座 准教授

研究要旨

クッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準の問題点を明らかにし、改定案を作成した。重症度分類の改訂も含めて、さらなる検討を行う予定である。

A．研究目的

現在用いられている平成 24 年度作成のクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を見直し、その後得られた知見や関連疾患との整合性について検討する。

B．研究方法

現行のクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を再検討する。各基準の 1．主要項目における主症候、検査所見（スクリーニング検査・確定検査を含む）の内容につき、追記や表現について要検討な項目について、抽出を行った。

C．研究結果

現行診断基準中の要検討箇所について列挙する。

クッシング病診断基準

- (1) 主症候(力)発育遅延については、発育全般を指すわけではないので適切ではない。
- (2) 欧米で施行されている診断基準についても一部照会が必要である。
- (3) デスモプレシン静注製剤は、検査薬として保険適用となっていないため、説明書きが必要である。
- (4) 画像検査について、微小下垂体腺腫を検出するための記載が必要である。
- (5) 現在では、下垂体静脈洞サンプリング以外に海綿静脈洞サンプリングが施行されている場合もあり、記載が必要である。

ACTH 分泌低下症診断基準

- (1) 機能検査において、ACTH 試験に 2 種

類あるため、間違いないように記載が必要である。

(2) 副腎皮質機能低下症の診断基準との整合性について検討が必要である。

(3) ACTH 分泌低下を来す薬剤について検討が必要である。

#### D . 考案

指摘列挙した項目は、近年の関連疾患の診断基準や近年の新しい知見に照らし合わせて、改訂が必要な項目と考えられる。今後、修正案を作成しブラッシュアップを行う必要があると考えられる。

#### E . 結論

これまでのクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を、前回改訂後得られた成果やエビデンスを加えて、多くの医療者に理解しやすく改訂する必要がある。

#### F . 健康危険情報

略

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, Kawate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichijo T. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2018 Mar 23. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0456.

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

Koga M, Fukuda T, Murase K, Motonaga R, Tanabe M, Nomiyama T, Katsuta T, Inoue T, Hayashi H, Nabeshima K, Yanase T. A Rare Case of Thyrotoxic Periodic Paralysis Caused by TSH-Secreting Pituitary Adenoma: Case Report and Review of the Literature. *J Endocrinol Thyroid Res* 1(1): 1-5, 2017

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

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

Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Shimizu K, Noro E, Iwasaki Y, Fujiwara K, Yokoyama A, Sugawara A. Role of NeuroD1 on the negative regulation of Pomc expression by glucocorticoid. *PLoS One.* 2017; 12: e0175435. doi: 10.1371/journal.pone.0175435. eCollection 2017.

Parvin R, Noro E, Saito-Hakoda A, Shimada H, Suzuki S, Shimizu K, Miyachi H, Yokoyama A, Sugawara A. Inhibitory Effects of a novel PPAR- $\gamma$  agonist MEKT1 on Pomc expression/ACTH secretion in AtT20 cells. *PPAR Res.* 2018; 2018: Article ID 5346272. doi.org/10.1155/2018/5346272.

Ohara N, Kaneko M, Kuriyama H, Sato K, Katakami H, Oki Y, Kaneko K, Kamoi K Isolated Adrenocorticotropin Deficiency Concomitant with Graves' Disease: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 55:2649-2658, 2016

Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, et al. 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* 2017; 292: 10791-10800.

蔭山 和則 その ACTH は、本当に下垂体

から？ 総合診療 27： p1081, 2017

柳瀬敏彦、沖 隆、方波見卓行、大月道夫、  
蔭山和則、田中知明、河手 久弥、田邊真紀  
人、土井 賢 日本内分泌学会臨床重要課題  
「潜在性クッシング症候群（下垂体性と副  
腎）の診断基準の作成」副腎性サブクリニ  
カルクッシング症候群 新診断基準の作成  
と解説 日本内分泌学会雑誌 93( suppl ):  
1-18, 2017

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

岩崎泰正。下垂体刺激試験の必要性とは？  
特集：見逃しやすい内分泌疾患。総合診療  
8. 331, 2017

沖 隆 クッシング病 内科治療 内分  
泌・糖尿病・代謝内科 45:320, 2017

沖 隆 レクチャー 下垂体疾患 内分  
泌 work-up 入門 Progress in Medicine  
37:282, 2017

2. 学会発表

赤川美貴、西山充、岩崎泰正、他。浸潤性副  
鼻腔真菌症により下垂体機能低下症をきた  
した 1 例。第 90 回日本内分泌学会学術集  
会。2017 年 4 月 20-22 日。京都市

西山充、岩崎泰正、他。クッシング症候群に  
おける FGF21 分泌動態の解析。第 90 回日本  
内分泌学会学術集会。2017 年 4 月 20-22 日。  
京都市

中島勇魚、西山充、岩崎泰正、他。悪性褐色  
細胞腫を発症した多発性内分泌腫瘍症 2 型  
の 1 例。第 90 回日本内分泌学会学術集会。  
2017 年 4 月 20-22 日。京都市

岩崎泰正、他。肝糖新生に關与する転写因  
子 KLF15 の発現調節機構。第 90 回日本内分  
泌学会学術集会。2017 年 4 月 20-22 日。京  
都市

赤川美貴、西山充、岩崎泰正、他。AVS およ  
び CYP11B2 染色が診断に有用であった PA の  
2 例。第 27 回日本内分泌学会臨床内分  
泌代謝 UPDATE。2017 年 11 月 24-25 日。神戸  
市

山本博隆、西山充、岩崎泰正、他。術前薬物  
療法により腫瘍縮小が得られた先端巨大症  
の 1 例。第 27 回日本内分泌学会臨床内分  
泌代謝 UPDATE。2017 年 11 月 24-25 日。神戸  
市

北代亮太郎、天野絵梨、西山充、岩崎泰正、  
他。献血後の低 Na 血症を契機に見つかった  
ACTH 単独欠損症の 1 例。2017 年 11 月 24-  
25 日。神戸市

沖 隆 局在診断困難な ACTH 依存性  
Cushing 症候群の治療方針、第 27 回日本  
間脳下垂体腫瘍学会、2017 年 2 月 24-25 日、  
東京

沖 隆、機能性下垂体腺腫 Update、第 27 回  
日本臨床内分泌代謝 Update, 2017 年 11 月  
24-15 日、神戸市

Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Noro E,  
Suzuki S, Miyachi H, Yokoyama A, Sugawara A.  
MEKT1, a novel PPAR-gamma agonist,  
significantly suppressed Pomc  
expression/ACTH secretion in AtT20 cells.  
ENDO2018, 2018/3/17, Chicago

H . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

GH分泌異常症に関する研究

研究分担者

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

研究要旨

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）特になし

C．研究結果

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

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

D．考察

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

スおよび国際基準に合致する方向を検討するのが望ましいと考えられる。

## E . 結論

考察における問題点解決に向けて引き続き検討が必要である。

## F . 健康危険情報 略

## G . 研究発表

### 1.論文発表

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

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

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

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者

山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 教授  
大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 講師

研究協力者

堀口 和彦 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 助教

研究要旨

TSH 分泌異常症は、TSH の作用が亢進あるいは低下することにより甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症を来し、適切な治療がなされないと生命予後が悪化する疾患群であり、より早期の発見と適切な治療のため診断基準を改定することが必要である。本年度は現在公表されている診断基準に、より重要な検査項目の配置順の変更や注記に検査結果解釈の詳細な記載を追記し、さらに鑑別診断や除外診断に必要な事項も追記した。本改定案を基に、今後公表に向けさらに検討を行う予定である。

A. 研究目的

TSH 分泌異常症は、TSH の作用が亢進あるいは低下し、甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症を起こし、適切な治療がなされないと、心房細動や骨粗鬆症、動脈硬化症などの合併症の悪化や QOL を低下させ、生命予後が悪化する疾患群である。TSH 分泌異常症の治療は、原因により手術療法や薬物療法が選択されるが、より早期の発見と確実な診断を行うため現在までに発表した診断基準の改定が必要で、さらに国際的な基準との整合性も考慮する必要がある。

本研究では診断基準と治療指針の改定を行い、最終的には広く公表することを目的とする。

B. 研究方法

平成 25 年までに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により作成された下垂体性 TSH 分泌亢進症と下垂体前葉機能低下症の診断基準について、国際的な診断基準も参考に、また現状で可能な検査などの項目を追加し、より確実な診断を可能にする診断基準策定のための改定案の作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学において「人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」の承認を得て、行っている。

C. 研究結果

改定案として、下垂体性 TSH 分泌亢進症では、TSH 不適合分泌症候群(SITSH)を示す

疾患群の鑑別診断をより容易とするように、参考事項の項目に、見かけ上の S/TSH を示す病態について追記した。さらに、最も鑑別診断が重要な「甲状腺ホルモン不応症」については、甲状腺ホルモン受容体 遺伝子の遺伝子診断についての記載を追加した。下垂体性 TSH 分泌低下症に関しては、検査所見の項目については、より認めやすい所見を上位に配置し、さらに除外項目に非甲状腺疾患(低 T3 症候群)を除外する必要性について記載した。

#### D. 考察

TSH 分泌異常症では、甲状腺ホルモンの上昇あるいは低下しても TSH は基準値内に留まることも多く、実臨床では混乱を招きやすい。そのため、本改定案では、この点については注記を詳細に記載するように改定したが、今後はより理解しやすい記載となるよう検討する。また、鑑別診断として下垂体性 TSH 分泌亢進症と甲状腺ホルモン不応症、TSH 分泌低下症と低 T3 症候群が問題となることがあり、鑑別診断、除外項目にそれぞれ記載したが、鑑別に苦慮する場合も多い。今後、これらの鑑別をより容易にする方法についても検討を行う予定である。

#### E. 結論

平成 25 年までに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により作成された下垂体性 TSH 分泌亢進症と下垂体前葉機能低下症の診断基準について改定案を作成した。今後、より早期に確実な診断が可能な診断基準として公表に向けてさらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報 略

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Kase S, Fujita K, Tagawa K, Okazawa H, Nakajima Y, Shibusawa N, Yamada M, Ogawa Y. Mild Maternal Hypothyroxinemia During Pregnancy Induces Persistent DNA Hypermethylation in the Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene in Mouse Offspring. *Thyroid*. 2018, 28, 395-406.
2. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J*. 2018, 65, 359-371.
3. Hashimoto K, Nishihara E, Matsumoto M, Matsumoto S, Nakajima Y, Tsujimoto K, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Noh JY, Ito K, Miyauchi A, Mori M, Yamada M, Ogawa Y. Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin I as a Novel Predictive Biomarker for Relapse in Graves' Disease: A Multicenter Study. *Thyroid*. 2018, 28, 50-59.

4. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018, 6, 17-26.
  5. Okada J, Matsumoto S, Kaira K, Saito T, Yamada E, Yokoo H, Katoh R, Kusano M, Okada S, Yamada M. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Combined With Cetuximab Significantly Reduced Tumor Size and Carcinoembryonic Antigen Level in Colon Cancer Metastatic to Liver. *Clin Colorectal Cancer*. 2018, 17, e45-e48.
  6. Okamura T, Nakajima Y, Shibusawa N, Horiguchi K, Matsumoto S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Ozawa A, Ishizuka T, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M. Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2018, 5, 461:32-42.
  7. Shimoda Y, Tagaya Y, Saito T, Yamada E, Osaki A, Nakajima Y, Ozawa A, Satoh T, Okada J, Okada S, Yamada M. Continuous or Transient High Level of Glucose Exposure Differentially Increases Coronary Artery Endothelial Cell Proliferation and Human Colon Cancer Cell Proliferation. *Cell J*. 2017, 19, 106-112.
  8. Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I: Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardio- and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2017, 35, 1079-1085.
  9. Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I: Regulation of dipeptidyl peptidase-4, its substrate chemokines, and their receptors in adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*. 2017, 49, 380-387.
  10. Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I: Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism. *Endocr J*. 2017, 64, 507-513.
  11. Onodera T, Fukuhara A, Shin J, Hayakawa T, Otsuki M, Shimomura I. Eicosapentaenoic acid and 5-HEPE enhance macrophage-mediated Treg induction in mice. *Sci Rep*. 2017, 7, 4560.
2. 学会発表
1. 堀口和彦、Sapkota Santosh、岡村孝志、石田恵美、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信. 散發性 TSH 産生下垂体腫瘍におけるコピー数多型解析. 第 28 回間脳下垂体腫瘍学会、静岡、

- 2018
2. 成澤由起子, 石田恵美, 小澤厚志, 岡村孝志, 吉野聡, 石井角保, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信. 嚙下困難を主訴に診断に至ったACTH単独欠損症の1例. 日本内科学会関東地方会 639 回、東京、2018
  3. 高見澤哲也, 中島康代, 佐藤哲郎, 錦戸彩加, 岡村孝志, 土岐明子, 石田恵美, 吉野聡, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋沢信行, 阿久沢まさ子, 下村洋之助, 小林功, 安藤義孝, 山田正信. 重症甲状腺機能低下症の発見契機は? 最終L-T4維持量は?第18回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、群馬、2017
  4. 登坂雅彦, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 好本裕平, 山田正信. 妊娠末期、産褥期に発症したリンパ球性下垂体前葉炎のMR画像所見. 第18回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、群馬、2017
  5. 堀口和彦, Sapkota Santosh, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. TSH産生下垂体腫瘍の全エクソン解析. 第27回臨床内分泌代謝Update、神戸、2017
  6. 堀口和彦, Sapkota Santosh, 中島康代, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. 第60回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017
  7. 堀口和彦, 山田正信, 下垂体腫瘍のエクソーム解析による遺伝子異常の全貌. 第32回日本下垂体研究会学術集会、栃木、2017
  8. 岡田秀一, 齋藤従道, 山田英二郎, 大崎綾, 多賀谷裕子, 下田容子, 澁澤良, 清水智彦, 岡田純一, 山田正信. Nesfatin-1の前駆体 Nucleobindin-2の臨床的意義の検討. 第38回日本肥満学会、大阪、2017
  9. 小澤厚志, 渡邊琢也, 近藤友里, 吉野聡, 石田恵美, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信. エネルギー代謝調節機構におけるTRHの役割. 第38回日本肥満学会、大阪、2017
  10. 吉野聡, 多賀谷裕子, 大崎綾, 土岐明子, 松本俊一, 中島康代, 山田英二郎, 登丸琢也, 石井角保, 齋藤従道, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信. 糖尿病合併妊娠中にリンパ球性下垂体炎を発症しその後の血糖コントロールにCSIIが効果的であった1例. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017
  11. 林令子, 玉田大介, 村田雅彦, 向井康祐, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
  12. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 下村伊一郎: 先端巨大症の糖代謝異常と75g経口ブドウ糖負荷試験におけるGH奇異反応の関連. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
  13. 後藤雄子, 角野喜則, 田中壽, 押野悟, 木下学, 北村哲宏, 大月道夫, 齋藤洋一: クッシング病に対する静脈洞サンプリングの有用性と治療成績との関連性. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
  14. 嶺尾良平, 向井康祐, 大月道夫, 木村武量, 小澤純二, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久, 下村伊一郎: Kal1mann症候群に成長ホルモン分泌低下を合併した1例. 第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017
  15. 大月道夫, 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症における経口ブドウ糖負荷時のGH奇異反応とその意義. 第44回日本神経内分泌学会学術集会、相模原、2017
  16. 沖田朋憲, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 大月道夫, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 下村伊一郎: 短期間で下垂体腫大が改善したイピリムマブ誘発下垂体炎の1例. 第27回臨床内分泌代謝Update、神戸、2017
  17. 向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 後藤雄子, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)のGH奇異反応は先端巨大症の

GH 分泌と薬物反応性と関係する . 第 29  
回日本間脳下垂体腫瘍学会 , 浜松 , 2018

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者

大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 講師  
島津 章 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター センター長  
中里 雅光 宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授  
杉野 法広 山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科学講座 教授

研究要旨

プロラクチン(PRL)分泌異常症 (PRL 分泌亢進症および分泌低下症)において既存の診断基準の問題点を明らかにし、改定案、重症度分類を作成した。本改定案、重症度分類の公表に向け、さらなる検討を行う予定である。

A．研究目的

プロラクチン (PRL)分泌異常症 (PRL 分泌亢進症および分泌低下症)において既存の診断基準の問題点を明らかにし、改定案を作成する。その上で臨床調査個人票および重症度の見直しを行う。

B．研究方法

既存の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により作成されたPRL分泌異常症の診断基準について最新文献、欧米の診断基準を参考に改定案を作成した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C．研究結果

PRL分泌亢進症 主症候では男女共通項目の追記、検査所見では各施設での基準値の違いを考慮したPRL上昇の判定基準の

変更を行った。重症度分類では治療を踏まえた記載に変更した。

PRL分泌低下症 検査所見では各施設での基準値の違いを考慮したPRL低下の判定基準の変更を行った。

D．考察

最新文献、欧米の診断基準を踏まえ、既存の診断基準の問題点をできる限りした修正した案となり、臨床調査個人票の修正に有用であると考えられる。

E．結論

プロラクチン分泌亢進症および分泌低下症)において主要項目(主症候、検査所見)、鑑別診断、診断基準、重症度分類を作成した。今後公表に向けさらなる検討を行う予定である。

F．健康危険情報

略

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I: Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardio- and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2017, 35, 1079-1085.

Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I: Regulation of dipeptidyl peptidase-4, its substrate chemokines, and their receptors in adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*. 2017, 49, 380-387.

Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I: Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism. *Endocr J*. 2017, 64, 507-513.

Onodera T, Fukuhara A, Shin J, Hayakawa T, Otsuki M, Shimomura I. Eicosapentaenoic acid and 5-HEPE enhance macrophage-mediated Treg induction in mice. *Sci Rep*. 2017, 7, 4560.

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

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

Shimatsu A, Ishii H, Nishinaga H, Murai A, Chihara K. Safety and effectiveness of long-term growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a postmarketing, multicenter, observational study. *Endocrine Journal*, 64(7): 651-662, 2017

Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A, on behalf of SOM230C1202 study group. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocrine Journal*, 64(7): 735-747, 2017

Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 20(5): 489-498, 2017

Ishii H, Shimatsu A, Nishinaga H, Murai O,

- Chihara K. Assessment of quality-of-life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: A post-marketing, multicenter, observational study. *Growth Hormone & IGF Research*, 36: 36-43, 2017
- Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(1): 17-26, 2018
- McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 178(3):265-276, 2018
- Shimizu K, Yonekawa T, Yoshida M, Miyazato M, Miura A, Sakoda H, Yamaguchi H, Nakazato M. Conformational Change in the Ligand-Binding Pocket via a KISS1R Mutation (P147L) Leads to Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *J Endocr Soc*. 2017 Sep 5;1(10):1259-1271.
- Maekawa R, Ito R, Iwasaki Y, Saito K, Akutsu K, Takatori S, Ishii R, Kondo F, Arai Y, Ohgane J, Shiota K, Makino T, Sugino N (2017) Evidence of exposure to chemicals and heavy metals during pregnancy in Japanese women. *Reprod Med Biol* 16: 337-348.
- Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Asada H, Sato S, Tamura H, Sugino N (2017) Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism. *Endocrinology* 158:3696-3707.
- Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N (2017) Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 16: 330-336.
- Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N (2017) Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 16: 276-282
- Maekawa R, Taketani T, Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Jozaki K, Kajimura T, Asada H, Tamura H, Takasaki A, Sugino N (2017) Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod Med Biol* 16: 206-227.

## 2. 学会発表

林令子, 玉田大介, 村田雅彦, 向井康祐, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏,  
下村伊一郎: 先端巨大症の糖代謝異常と 75g  
経口ブドウ糖負荷試験における GH 奇異反  
応の関連. 第 90 回日本内分泌学会学術総会,  
京都, 2017

後藤雄子, 角野喜則, 田中壽, 押野悟, 木下  
学, 北村哲宏, 大月道夫, 齋藤洋一: クッシ  
ング病に対する静脈洞サンプリングの有用  
性と治療成績との関連性. 第 90 回日本内分  
泌学会学術総会, 京都, 2017

嶺尾良平, 向井康祐, 大月道夫, 木村武量,  
小澤純二, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久,  
下村伊一郎: Kallmann 症候群に成長ホルモ  
ン分泌低下を合併した 1 例. 第 90 回日本内  
分泌学会学術総会, 京都, 2017

大月道夫, 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏,  
押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症  
における経口ブドウ糖負荷時の GH 奇異反  
応とその意義. 第 44 回日本神経内分泌学会  
学術集会, 相模原, 2017

沖田朋憲, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 大  
月道夫, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 下  
村伊一郎: 短期間で下垂体腫大が改善した  
イピリムマブ誘発下垂体炎の 1 例. 第 27 回  
臨床内分泌代謝 Update, 神戸, 2017

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏,  
後藤雄子, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎:  
経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の GH 奇異反  
応は先端巨大症の GH 分泌と薬物反応性と  
関係する. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会,

浜松, 2018

Shimatsu A. Current status of medical treatment  
of Cushing disease in Japan. 第 6PEMA 2017,  
Incheon, Korea, 2017年8月27日

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. 第 15 回日本臨床腫瘍学  
会学術集会, 神戸市, 2017年7月29日

米川忠人, 山口秀樹, 清水浩一郎, 中里雅光.  
レンバチニブメシル酸塩投与により下垂体  
腫瘍が縮小した甲状腺濾胞癌の一例. 第 45  
回神経内分泌学会, 相模原市, 2017 年 10 月  
23 日

杉野法広. 会長講演: 生殖医学研究のゆくえ.  
第 62 回日本生殖医学会学術講演会・総会  
(2017/11/16-17 下関市)

Sugino N. Molecular mechanism of ovulatio  
n. The 22th Japan-German Symposium, 2017  
/5/19-20, Ulm, Germany

Asada H, Okada M, Tamura H, Sugino N.  
Thin endometrium transcriptome analysis rev  
eals a potential mechanism of implantation f  
ailure. The 33rd Annual Meeting of the Eur  
opean Society of Human Reproduction and  
Embryology, July 2-5, 2017, Geneva, Swizerl  
and

Tamura H, Okada M, Asada H, Sugino N.  
Clinical outcomes of infertility treatment for  
women with adenomyosis. The 33rd Annual  
Meeting of the European Society of Human

Reproduction and Embryology, July 2-5,2017,  
Geneva, Swizerland

Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Shirafuta Y, Sugino N. Epigenetic changes of the VEGF promoter region in rat granulosa cells undergoing luteinization after the LH surge. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Maekawa R, Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y, Sugino N. Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y, Maekawa R, Sugino N. Importance of WT1 in the regulation of IGFBP1 and PRL in human endometrial stromal cells undergoing decidualization. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Okada M, Jozaki K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Importance of WT1 in the reregulation of IGFBP1 and PRL in human endometrial stromal cells undergoing decidualization. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

Maekawa R, Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Okada M, Jozaki K, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

Shinagawa M, Maekawa R, Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Okada M, Jozaki K, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Epigenetic changes of the VEGF Promoter region in rat granulosa cells undergoing luteinization after the LH surge. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究

研究分担者

蔭山 和則 弘前大学大学院医学研究科 准教授  
杉野 法広 山口大学大学院医学研究科 教授  
井野元 智恵 東海大学医学部 講師

研究要旨

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症の主症候及び下垂体性ゴナドトロピン分泌低下症の検査所見について主に改訂を加えて、診療ガイドライン作成の試案についてまとめた。

A．研究目的

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症と低下症における診療ガイドライン作成を行うことを目的とする。

B．研究方法

これまでの診療ガイドラインについて国内外の資料について検討する。研究代表者の試案を元にして、グループ内で検討する。グループとしての試案をまとめ、研究会議で更に議論をして、改正する。

（倫理面への配慮）

個人を特定できるようなデータは使用しない。

C．研究結果

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症：主症候について、小児：性ホルモン分泌亢進症候、思春期早発症。成人男性：女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常。閉経期前の成人女性：月経異常、不妊、乳汁

分泌、卵巣過剰刺激症候群と改訂。

下垂体性ゴナドトロピン分泌低下症：検査所見について、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある場合がある。頭部MRIにて嗅球無形成または低形成（Kallmann症候群）と改訂。

D．考察

グループとしての試案を、班会議で更に議論した結果、改訂をすることとした。

E．結論

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症と低下症における診療ガイドライン作成の試案についてまとめた。

F．健康危険情報

略

G．研究発表

1. 論文発表

Kageyama K, Murasawa S, Niioka K, Otsuka F, Yagi H, Daimon M. Regulation of gonadotropins by urocortin 2 in gonadotropic tumor L $\beta$ T2 cells. *Neurosci Lett* 2017, 27, 63-67.

蔭山和則. そのACTHは、本当に下垂体から？  
2017, 27, 1081.

Maekawa R, Ito R, Iwasaki Y, Saito K, Akutu K, Takatori S, Ishii R, Kondo F, Arai Y, Ohgane J, Shiota K, Makino T, Sugino N. Evidence of exposure to chemicals and heavy metals during pregnancy in Japanese women. *Reprod Med Biol* 2017, 16, 337-348.

Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Asada H, Sato S, Tamura H, Sugino N. Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism. *Endocrinology* 2017, 158, 3696-3707

Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 2017, 16, 330-336.

Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 16, 276-282.

Maekawa R, Taketani T, Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Jozaki K, Kajimura T, Asada H, Tamura H, Takasaki A, Sugino N. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod Med Biol* 16, 206-227.

## 2. 学会発表

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

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

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  
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  
第62回日本生殖医学会学術講演会・総会  
(2017/11/16-17 下関市)  
会長講演：生殖医学研究のゆくえ  
杉野法広

The 22th Japan-German Symposium,  
2017/5/19-20, Ulm, Germany  
Molecular mechanism of ovulation.  
N. Sugino

The 33rd Annual Meeting of the  
European Society of Human Reproduction  
and Embryology, July 2-5, 2017,  
Geneva, Switzerland

Thin endometrium transcriptome  
analysis reveals a potential mechanism  
of implantation failure.  
H. Asada, M.Okada, H.Tamura, N.Sugino  
Clinical outcomes of infertility  
treatment for women with adenomyosis.  
H.Tamura, M.Okada, H.Asada, N.Sugino

50th Annual Meeting of the Society  
for the Study on Reproduction  
2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA  
Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R,  
Shirafuta Y, Sugino N.

Epigenetic changes of the VEGF  
promoter region in rat granulosa  
cells undergoing luteinization after  
the LH surge.

Maekawa R, Tamura I, Shinagawa M,  
Shirafuta Y, Sugino N.  
Genome-wide DNA methylation analysis  
revealed stable DNA methylation status  
during decidualization in human

endometrial stromal cells.

Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y,  
Maekawa R, Sugino N.

Importance of WT1 in the regulation  
of IGFBP1 and PRL in human endometrial  
stromal cells undergoing  
decidualization.

4th World Congress Reproductive  
Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y,  
Shinagawa M, Okada M, Jozaki K, Maekawa  
R,  
Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H,  
Sugino N.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

バソプレシン分泌異常症に関する研究

研究代表者

有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

研究分担者

梶村 益久 藤田保健衛生大学 医学部 内分泌・代謝内科学 教授

横山 徹爾 国立保健医療科学院 生涯研究部 部長

研究要旨

バソプレシン分泌異常症（中枢性尿崩症およびSIADH）の診断基準および重症度の問題点を明らかにし、改定案重を作成した。

A．研究目的

バソプレシン分泌異常症の診断基準の問題点を明らかにし、改定案を作成する。また、重症度や臨床調査個人票の問題点も明らかにする。

B．研究方法

最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、現行のバソプレシン分泌異常症の診断基準における問題点を明らかにし、これまでの当研究班における議論も踏まえて改定案を作成した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C．研究結果

体重に基づいた多尿の定義、SIADHにおける尿浸透圧の基準などを見直す改定案を作成した。また、中枢性尿崩症の診断に用い

る高張食塩水負荷試験の新たな診断基準も統計的な観点も踏まえて検討した。

D．考察

診断基準が作成されてから数年が経過しており、今回の検討で様々な問題点があることが明らかとなった。

E．結論

バソプレシン分泌異常症の診断基準、重症度分類における問題点を明らかにし、改定案を作成した。今後の公表に向けてさらなる検討を行う予定である。

F．健康危険情報

略

G．研究発表

1. 論文発表

Vasopressin-secreting neurons derived from

human embryonic stem cells through specific induction of dorsal hypothalamic progenitors.

Ogawa K, Suga H, Ozone C, Sakakibara M, Yamada T, Kano M, Mitsumoto K, Kasai T, Kodani Y, Nagasaki H, Yamamoto N, Hagiwara D, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Arima H.  
Sci Rep. 2018 Feb 26;8(1):3615. doi: 10.1038/s41598-018-22053-x.

Anti-pituitary antibodies against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis.

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.  
Pituitary. 2017 Jun;20(3):301-310. doi: 10.1007/s11102-016-0780-8.

Usefulness of anti-rabphilin-3A antibodies for diagnosing central diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy.

Sakurai K, Yamashita R, Niituma S, Iwama S, Sugimura Y, Arihara Z, Takahashi K.  
Endocr J. 2017 Jun 29;64(6):645-650. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0028. Epub 2017 Apr 14.

萩原大輔、有馬寛 中枢性尿崩症 1336 専門家による私の治療/日本医事新報社 2017-2018 年度版 737, 2017 年 5 月

萩原大輔、有馬寛 ADH 不適切分泌症候群 1336 専門家による私の治療/日本医事新報社 2017-2018 年度版 738, 2017 年

高木博史、有馬寛 妊娠分娩時の中枢性尿

崩症の診断と治療 内分泌・糖尿病・代謝内科 44(5) : 375-378 : 2017 年 5 月 科学評論社

高木博史、有馬寛 経口抗利尿ホルモン薬の臨床 最新医学 72(12) : 1748-1751, 2017 年 12 月

萩原大輔、有馬寛 尿崩症 病気と薬 2018: 985-987 (南山堂) 2018 年 3 月

有馬寛 抗利尿ホルモン(バソプレシン)ホルモンのしくみ(メディカルレビュー社) 2017 年: 18

宮田崇、有馬寛 急に喉がカラカラで！見逃しやすい内分泌疾患 総合診療 28(8)1044-1047, 2017

## 2. 学会発表

Sugimura Y The 5th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (SICEM 2017) 国際学会 招待講演, Rabphilin-3A as a Targeted Autoantigen in Lymphocytic Infundibulo-neurohypophysitis (LINH) 28 April 2017, Seoul, Korea

梶村益久 教育講演 電解質と栄養管理 -低ナトリウム血症と QOL の低下及び生命予後の悪化との関連について- 第 21 回日本病態栄養学会 2018 年 1 月 13 日 京都

梶村益久 シンポ Anti-rabphilin-3A Antibodies as a Diagnostic Marker in Lymphocytic Infundibulo-neurohypophysitis

(LINH)

第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会 2018 年 2 月 10 日 浜松

光本一樹、須賀英隆、山田登美子、加納麻弓子、椽谷昌佳、大曾根親文、笠井貴敏、萩原大輔、有馬寛 疾患特異的 iPS 細胞を用いた先天性下垂体機能低下症の病態解明 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20-22 日 京都

有馬寛 体液調節の臨床 第 35 回内分泌代謝サマーセミナー 2017 年 7 月 13 日 群馬県利根郡

須賀英隆、大曾根親文、小川晃一郎、笠井貴敏、有馬寛 In vitro で挑戦する視床下部・下垂体の発生と分化再現 第 35 回内分泌代謝サマーセミナー 2017 年 7 月 13 日 群馬県利根郡

光本一樹、須賀英隆、加納麻弓子、大曾根親文、宮田崇、椽谷昌佳、萩原大輔、佐藤慧太、坂本浩隆、有馬寛 家族性中枢性尿崩症の疾患特異的 iPS 細胞を用いた小胞体ストレスの再現 第 28 回バゾプレシン研究会 2018 年 1 月 6 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

偶発的下垂体腫瘍の診断と治療に関する研究

研究分担者

田原 重志 日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学分野 准教授

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

山田 正三 虎の門病院 間脳下垂体外科部長

井野元 智恵 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 講師

研究要旨

平成 13 年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われ、これらの自然歴を元に日本脳ドック学会における偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。また本研究班においても、これに従って偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引きが作成された。これらの治療指針を見ると、推定診断や腫瘍サイズあるいは視神経との関係のみが手術適応を左右しているが、内分泌機能に関しては主に基礎値の測定のみで、手術適応と内分泌機能との関連については述べられていない。そこで当施設で経験した偶発的下垂体腫瘍の内分泌機能の検討を行うとともに、今後この疾患についての診断治療指針を改定する上での問題点について考察した。当施設で 2015 年 10 月から 2016 年 10 月までに経験した偶発的下垂体腫瘍は 46 症例で推定診断は下垂体腺腫 23 例、ラトケ嚢胞 23 例であった。これらの症例に対して内分泌基礎値の測定および GHRP-2 負荷試験を行い、特に GH 分泌能を評価した。その結果、重症型 GH 分泌不全症の頻度は下垂体腺腫で 6 例(26.1%)、ラトケ嚢胞で 2 例(8.7%)であり、全体では 8 例(17.4%)に認められた。また両疾患とも腫瘍サイズと GHRP-2 負荷での peak GH に相関は認められなかった。偶発的下垂体腫瘍診断時に得られる情報は、主に画像診断である。今後、これに加え内分泌機能について多数例での検討を行い、どのような症例が下垂体機能低下症のリスクが高いかを検討する必要がある。また現在、手術適応は腫瘍の推定診断と、上方への進展のみが規定されているが、今後患者の年齢や腫瘍の形態など多くの側面から検討する必要があると思われる。

A．研究目的

もともと、偶発腫とは副腎疾患で最初に使用された概念であり、あくまでも臨床的な慣用語として通常用いられている。一方偶発的下垂体腫瘍とは、一般的に下垂体病変とは無関係な理由で画像検査を行い

偶然発見される下垂体部腫瘍を指す。また剖検にて偶然発見される下垂体部腫瘍も同様である。本邦においても CT や MRI の普及、さらに脳ドック受診者の増加に伴い偶発的下垂体腫瘍に遭遇する頻度が増加している。

過去においては平成 13 年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われ、これらの自然歴を元に日本脳ドック学会における偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。また本研究班においても、これに従って偶発的下垂体腫瘍の診断と治療の手引きが作成された。これらの治療指針を見ると、推定診断や腫瘍サイズあるいは視神経との関係が手術適応を左右しているが、内分泌機能に関しては主に基礎値の測定のみで、手術適応と内分泌機能との関連については述べられていない。

今回、当施設で経験した偶発的下垂体腫瘍の内分泌機能についての検討を行うとともに、今後この疾患についての診断治療指針を改定する上での問題点について考察した。

## B . 研究方法

慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体部腫瘍による症候(視機能障害、下垂体機能低下症など)以外の理由で施行された画像検査で発見された下垂体部腫瘍を偶発的下垂体腫瘍と定義した。

この定義に基づいて、当施設で 2015 年 10 月から 2016 年 10 月までに経験した偶発的下垂体腫瘍は 46 症例であった。年齢は 25 ~81 歳(平均 59.5 歳)であり、男性 19 例、女性 27 例であった。初診時の推定診断は下垂体腺腫 23 例、ラトケ嚢胞 23 例であった。これらの症例に対して内分泌基礎値の測定および GHRP-2 負荷試験を行い、特に GH 分泌能を評価した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

## C . 研究結果

### 1. 発見契機

偶発的下垂体腫瘍の発見契機は頭痛が 12 例(26.1%)と最も多く、脳ドック 10 例(21.7%)、めまい 7 例(15.2%)、頭部外傷 3 例(6.5%)、脳梗塞精査 3 例(6.5%)、物忘れ 2 例(4.3%)であった。

### 2. 下垂体偶発腫の形態と GH 分泌能について

偶発的下垂体腫瘍を下垂体腺腫とラトケ嚢胞に分類し、年齢・性別、腫瘍最大径・鞍上進展の大きさ、さらに IGF-1 SDS と GHRP-2 負荷における重症型 GH 分泌不全症(sGHD)の頻度につき検討した。この 2 群間で腫瘍最大径のみが下垂体腺腫群で大きかった。また sGHD の頻度は下垂体腺腫で 6 例(26.1%)、ラトケ嚢胞で 2 例(8.7%)であり、全体で sGHD は 8 例(17.4%)に認められた。

### 3. GHRP-2 負荷における peak GH と腫瘍サイズとの相関

GHRP-2 負荷試験における peak GH と腫瘍最大径、鞍上進展の大きさとの相関について検討を行った。下垂体腺腫およびラトケ嚢胞ともに peak GH との強い相関は認められず、ラトケ嚢胞でより顕著であった。

## D . 考察

剖検例において偶発的下垂体腫瘍の頻度は 3-9%程度とされている。また、日本人 1000 症例での剖検例の検討では、MRI で検出しうる 2mm 以上の病変は 6.1%であったと報告されている。一方、脳ドックでの下垂体病変の

検出率は0.11-0.3%と低く、これは一般のスクリーニング検査で下垂体を中心に撮像を行っていないことが関係していると考えられている。

これまで偶発的下垂体腫瘍の治療に関しては、その自然歴が不明なため施設によって方針にばらつきがあった。これを解決するために、平成13年度厚生労働省特定疾患・間脳下垂体機能障害研究班による偶発的下垂体腫瘍の全国調査が行われた。その結果40施設から506例(男性213、女性293例)の回答が得られた。その中で6ヶ月以上の経過観察例は248例(男性102、女性146例)で、平均追跡期間は26.9ヶ月(6-173ヶ月)であった。推定診断は我々の検討と同様に下垂体腺腫が46%、ラトケ嚢胞が40%と大部分を占めた。経過であるが、不変が70%、縮小が12%、増大が10%であり、ラトケ嚢胞では縮小と増大を繰り返す症例も見られた。縮小例ではラトケ嚢胞が52%と多く、また増大例は下垂体腺腫が77%と多かった。すなわち、実質性病変では経過観察中に増大する可能性が比較的高く、縮小することは稀である。

これらの結果をもとに、日本脳ドック学会で偶発的下垂体腫瘍の治療指針が示された。これによるとトルコ鞍上部に進展し視神経に接する、あるいは圧迫する実質性腫瘍には手術が勧められるというものである。つまり内分泌機能は基礎値のみ精査するものの、この結果が手術適応に関連するものではないということである。一方、今回の我々の検討では偶発的下垂体腫瘍の中で下垂体腺腫の26.1%、ラトケ嚢胞の8.7%にsGHDを認めた。このように、予想以上に下垂体機能低下症が認められたが、一方MRI

で判断可能な腫瘍サイズと下垂体機能障害に相関がないことも示された。一般的に下垂体腫瘍の手術によって下垂体機能が改善するという症例もあり、我々も実際に経験している。一方で経過観察を続ける場合、どのような症例に下垂体機能低下症をきたす可能性があるか、また手術を行うことによってそれを予防できるかどうか不明であり、今後検討する必要があると思われる。

また手術適応について腫瘍の上方への進展、すなわち視神経との関連のみが述べられているが、側方進展すなわち海綿静脈洞浸潤については言及していない。つまり将来腫瘍の側方への増大により海綿静脈洞浸潤をきたし、このため腫瘍の全摘出が困難になる恐れがある症例についての対応も重要である。最後に、手術適応となる年齢についても多数例での検討が必要になってくるだろう。

#### E．結論

偶発的下垂体腫瘍の中で下垂体腺腫の26.1%、ラトケ嚢胞の8.7%にsGHDを認めた。現在偶発的下垂体腫瘍の自然歴は明らかにされつつあるが、下垂体機能に関しては詳しい報告はない。今後、内分泌機能について多数例での検討を行い、この疾患についての診断治療指針を改定する上での判断基準にする必要があるだろう。また現在、下垂体偶発腫の手術適応は腫瘍の推定診断と、上方への進展のみが規定されているが、今後患者の年齢や腫瘍の形態など多くの側面から検討する必要があると思われる。

#### F．健康危険情報

略

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocr J.* 64(7): 735-747, 2017.

Oyama K, Tahara S, Hirohata T, Ishii Y, Prevedello DM, Carrau RL, Froelich S, Teramoto A, Morita A, Matsuno A. Surgical Anatomy for the Endoscopic Endonasal Approach to the Ventrolateral Skull Base. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57(10): 534-541, 2017.

Tsukiyama A, Hattori Y, Tahara S, Ishisaka E, Morimoto D, Oyama K, Teramoto A, Morita A. New Technique for Chiasmpexy Using Iliac Crest Bone Graft: 2 Cases of Visual Impairment Caused by Empty Sella Syndrome. *World Neurosurg.* Nov; 107:1051.e19-1051.e25. doi: 2017.

Miyagi N, Doi R, Kuramoto T, Sakata K, Tahara S, Sugita Y, Morioka M. Double pituitary adenomas associated with persistent trigeminal artery: a rare case report and the review of literature. *Neurosurg Rev.* Oct 27. doi: 10.1007/s10143-017-0924-y, 2017.

Fujio S, Arimura H, Hirano H, Habu M, Bohara M, Moinuddin FM, Kinoshita Y,

Arita K. Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission - A prospective study using SF-36 questionnaire. *Endocr J.* 64(1): 27-38, 2017.

Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K. Transsphenoidal posterior pituitary lobe biopsy in patients with neurohypophysial lesions. *World Neurosurg.* 99: 543-547, 2017.

Kinoshita Y, Yamasaki F, Tominaga A, Saito T, Sakoguchi T, Takayasu T, Usui S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Pitfalls of a neuroendoscopic biopsy of intraventricular germ cell tumors. *World Neurosurg.* 99: 543-547, 2017.

Fujio S, Hirano H, Yamashita M, Usui S, Kinoshita Y, Tominaga A, Hanada T, Yamahata H, Tokimura H, Hanaya R, Kurisu K, Arita K. Preoperative and Postoperative Pituitary Function in Patients with Tuberculum Sellae Meningioma - Based on Pituitary Provocation Tests-. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 57(10): 548-556, 2017.

Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S. Inherent tumor characteristics that limit effective and safe resection of giant nonfunctioning pituitary adenomas. *World Neurosurg* 106: 645-652, 2017.

Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Endocr J* 64: 1073-1078, 2017.

Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T. Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J*, 64(9): 895-906, 2017.

Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience. *Pituitary*, 20(5): 509-514, 2017.

Tofrizal A, Fujiwara K, Azuma M, Kikuchi M, Jindatip D, Yashiro T, Yamada S. Tissue inhibitors of metalloproteinase-expressing cells in human anterior pituitary and pituitary adenoma. *Med Mol Morphol*, 50(3): 145-154, 2017.

Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting

Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(2): 566-575, 2017.

Koide H, Shiga A, Komai E, Yamato A, Fujimoto A, Tamura A, Kono T, Nakayama A, Takiguchi T, Higuchi S, Sakuma I, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Takeda Y, Shibuya M, Nishioka H, Yamada S, Inoshita N, Ishiwatari N, Horiguchi K, Yokote K, Tanaka T. Prednisolone-responsive Postpartum IgG4-related Hypophysitis. *Intern Med* 17: 8446-16, 2017.

## 2. 学会発表

田原 重志: 内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の現状と未来. 神経内視鏡カンファレンス in Kyoto (京都), 2017.01.

田原 重志、石坂 栄太郎、服部 裕次郎、大山 健一、石井 雄道、寺本 明、森田 明夫: 今更だけど下垂体腫瘍は本当に内視鏡がいいのか、それとも顕微鏡なのか? 内視鏡術者の立場から. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会(名古屋), 2017.10.

田原 重志、服部 裕次郎、石坂 栄太郎、喜多村 孝幸、寺本 明、森田 明夫: 被膜外摘出後にくも膜下出血・水頭症を来した非機能性下垂体腺腫の一例. 第24回一般社団法人日本神経内視鏡学会(横浜), 2017.11.

田原 重志、服部 裕次郎、石坂 栄太郎、喜多村 孝幸、大山 健一、石井 雄道、

野村 竜太郎、寺本 明、森田 明夫：  
Micro ACTH 産生下垂体腺腫の治療方針  
とその成績。第 27 回日本間脳下垂体腫  
瘍学会（東京），2017.02.

田原 重志、石坂 栄太郎、服部 裕次郎、  
大山 健一、石井 雄道、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新たな ICG 蛍光内  
視鏡(KARL STORZ NIR/ICG-System)の有  
用性。第 17 回日本術中画像情報学会  
（鹿児島），2017.03.

田原 重志、森田明夫：「手技の定量化  
を目指して」-医工連携の道程-。第 26 回  
日本コンピュータ外科学会，2017.10.

田原 重志、石坂栄太郎、服部裕次郎、  
森田明夫：被膜外摘出後、くも膜下出  
血・急性水頭症を来した非機能性下垂  
体腺腫の一例。第 2 回関東経鼻内視鏡  
手術セミナー（東京），2017.03.

田原 重志、石坂栄太郎、服部裕次郎、  
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 29 回日本頭蓋底  
外科学会(松本)，2017.06.

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（東京）2017.10.

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  
理学会学術学会（栃木）2017.05.

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（京都）2017.04

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（東京）  
2017.02.

Fujio S, Yonenaga M, Habu M, Moinuddin  
FM, Hirano H, Tokimura H, Arita K,  
Arimura H. Cardiac function changes in  
acromegaly patients. 15<sup>th</sup> International  
Pituitary Congress, Orlando, Florida.  
2017.03.

Yonenaga M, Fujio S, Habu M, F M  
Moinuddin, Hirano H, Tokimura H,  
Arimura H, Arita K. Postsurgical Lipid  
metabolic change of acromegaly. 15<sup>th</sup>  
International Pituitary Congress, Orlando,  
Florida, 2017.03.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## ・ 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Iguchi G, Bando H, Takahashi Y	A novel clinical entity of autoimmune endocrinopathy: Anti-PIT-1 antibody syndrome	Savino W, Guaraldi F	Endocrine Immunology	Karger	Basel	2017	76-83
Iguchi G, Takahashi Y	Emerging pathophysiology of hypopituitarism	Berhardt R, V	Advances in Medicine and Biology	Nova Science	New York	2017	95-108
島津 章	クッシング病	猿田享男, 北村惣一郎 監修	1336 専門家による私の治療 2017-2018年度版	日本医事新報社	東京	2017	734-735
島津 章	先端巨大症	猿田享男, 北村惣一郎 監修	1336 専門家による私の治療 2017-2018年度版	日本医事新報社	東京	2017	735-736
島津 章	下垂体の画像診断に必要な内分泌内科的知識	三木幸雄, 佐藤典子 編集	下垂体の画像診断	メディカルビュー社	東京	2017	1-11
島津 章	成長ホルモン（GH）分泌不全症	福井次矢, 高木誠、小室一成 総編集	今日の治療指針2018年度版 - 私はこちら治療している	医学書院	東京	2018	766
神崎 晋 横谷 進	ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療上の注意	「ヌーナン症候群のマネジメント」編集委員会	ヌーナン症候群のマネジメント	メディカルレビュー社	東京	2017	59-62
神崎 晋	事後処置の実際	成長曲線普及推進委員会	成長曲線活用 の実際	日本学校保健会	東京	2018	85-89
神崎 晋	内分泌学的治療	神崎 晋 深見真紀	SHOX異常症	診断と治療社	東京	2017	30-33

服部 裕次郎、田原重志.	【視床下部と下垂体-神経内分泌の最新情報】 内分泌機能障害の診断と治療 SIADH(SIAD)(解説/特集)	水澤英洋、鈴木則宏、宇川義一、齊藤延人、小林靖、北澤茂	Clinical Neuroscience	中外医学社	東京	2017	422-6
服部 裕次郎、田原重志.	特集 機能性内分泌疾患に対する外科治療と内科治療 クッシング病：外科治療	門脇孝、佐倉宏、竹内靖博、綿田裕孝、山内敏正	内分泌・糖尿病・代謝内科	科学評論社	東京	2017	312-9
萩原大輔、有馬寛	ADH不適切分泌症候群 1336専門家による私の治療	猿田亨男、北村惣一郎	1336専門家による私の治療 2017-2018年度版	日本医事新報社	東京	2017	737
萩原大輔、有馬寛	ADH不適切分泌症候群 1336専門家による私の治療	猿田亨男、北村惣一郎	1336専門家による私の治療 2017-2018年度版	日本医事新報社	東京	2017	738
有馬寛	抗利尿ホルモン(バソプレシン)	赤水尚史	ホルモンのしくみ	メディカルレビュー社	東京	2017	18

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
Bando H, Iguchi G, Okimura Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Fukuoka H, Mokubo A, Tojo K, Maniwa Y, Ogawa W, Takahashi Y	A novel thymoma-associated autoimmune disease: Anti-PIT-1 antibody syndrome.	Sci Rep.	7	43060	2017
Fukunaga A, Tajima S, Sasayama T, Tanaka K, Takahashi Y, Nishigori C	Hypothalamic-pituitary germinoma presenting as generalized hypohidrosis.	Eur J Dermatol	27	297-299	2017

Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Junya Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y	Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience.	Pituitary.	20	509-514	2017
Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi Y, Sakaguchi K, Ogawa W.	Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma	J Clin Endocrinol Metab.	102	3400-3405	2017
Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y	Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis.	J Endocr Soc.	2	91-95	2018
Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Nakajima S, Tachibana M, Ito J, Hosokawa Y, Yamada T, Miura H, Sueematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y	Multiple salivary cortisol measurements are a useful tool to optimize metyrapone treatment in patients with Cushing's syndromes treatment; case presentations.	Front Endocrinol	8	375	2018
Takahashi Y.	The role of GH and insulin-like growth factor-I in the liver.	Int J Mol Sci	18	E1447	2017
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

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
Shimatsu A, Ishii H, Nishinaga H, Murai A, Chihara K.	Safety and effectiveness of long-term growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a postmarketing, multicenter, observational study.	Endocrine Journal	64(7)	651-662	2017
Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A, on behalf of SOM230C1202 study group.	Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study.	Endocrine Journal	64(7)	735-747	2017
Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors.	Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement.	Pituitary	20(5)	489-498	2017
Ishii H, Shimatsu A, Nishinaga H, Murai O, Chihara K.	Assessment of quality-of-life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: A post-marketing, multicenter, observational study.	Growth Hormone & IGF Research	36	36-43	2017

Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group.	Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial.	Lancet Diabetes and Endocrinology	6(1)	17-26	2018
McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Roverot G, Burman P; ESE survey collaborators.	Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016.	European Journal of Endocrinology	178(3)	265-974	2018
Fujimoto M, Sonoyama YK, Fukushima K, Imamoto A, Miyahara F, Miyahara N, Nishimura R, Yamada Y, Miura M, Adachi K, Nanba E, Hanaki K, Kanzaki S	Increased IRS2 mRNA Expression in SGA Neonates: PCR Analysis of Insulin/IGF Signaling in Cord Blood.	J Endocr Soc	1(12)	1408-1416	2017
Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y	Incidence of diabetes mellitus and neoplasia in Japanese short-statured children treated with growth hormone in the Genetics and Neuro-endocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS)	Clin Pediatr Endocrinol	26(4)	229-241	2017
Kawashima Sonoyama Y, Tajima T, Fujimoto M, Hasegawa A, Miyahara N, Nishimura R, Hashida Y, Hanayashi A, Hanaki K, Kanzaki S	A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypoadosteronism type 1	Endocr J.	64(1)	83-90	2017

Kageyama K	Regulation of gonadotropins by urocortin 2 in gonadotropic tumor L $\beta$ T2 cells.	Neurosci Lett	660	63-7	2017
Maekawa R, Ito R, Iwasaki Y, Saito K, Akutu K, Takatori S, Ishii R, Kondo F, Arai Y, Ohgane J, Shiota K, Makino T, Sugino N	Evidence of exposure to chemicals and heavy metals during pregnancy in Japanese women.	Reprod Med Biol	16	337-348	2017
Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Asada H, Sato S, Tamura H, Sugino N	Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism.	Endocrinology	158	3696-3707	2017
Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asahi-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N	Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan.	Reprod Med Biol	16	330-336	2017
Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asahi-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N	Clinical outcomes of in fertility treatment for women with adenomyosis in Japan.	Reprod Med Biol	16	276-282	2017

Maekawa R, Take- tani T, Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Joz- aki K, Kajimura T, Asada H, Tam- ura H, Takasaki A, Sugino N	Thin endometrium trans- criptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure.	Reprod Med Biol	16	206-227	2017
Yanase T, Oki Y, Katabami T, Ots- uki M, Kageyama K, Tanaka T, Ka- awate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichijo T	New diagnostic criteria of adrenal subclinical C- ushing's syndrome: opin- ion from the Japan Endo- crine Society.	Endocr J	4	1	2017
Akehi Y, Hashim- oto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiy- ama T, Yanase T	Postpartum hypothalami- c adrenal insufficiency with remission: A rare case	Endocrine J	64	157	2017
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanah- ashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Mi- yamura N, Shimiz- u C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Ka- sasavama S	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Soc- iety clinical practice guideline [Opinion]	Endocrine J	63	765	2016
Ohara N, Kaneko M, Kuriyama H, Sato K, Katakami H, Oki Y, Kane- ko K, Kamoi K	Isolated Adrenocorticotr- opin Deficiency Conco- mitant with Graves' Dis- ease: A Case Report and Literature Review.	Intern Med	55	2649	2016

Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Shimizu K, Noro E, Iwasaki Y, Fujiwara K, Yokoyama A, Sugawara A.	Role of NeuroD1 on the negative regulation of Pomc expression by glucocorticoid.	PLoS One	12	e0175435	2017
Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, et al.	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	10791	2017
Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Kase S, Fujita K, Tagawa K, Okazawa H, Nakajima Y, Shibusawa N, Yamada M, Ogawa Y.	Mild Maternal Hypothyroxinemia During Pregnancy Induces Persistent DNA Hypermethylation in the Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene in Mouse Offspring.	Thyroid.	28	395-406.	2018
Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katayama T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K.	Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan.	Endocr J.	65	359-371.	2018
Hashimoto K, Nishihara E, Matsumoto M, Matsumoto S, Nakajima Y, Tsujimoto K, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Noh J Y, Ito K, Miyachi A, Mori M, Yamada M, Ogawa Y.	Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin 1 as a Novel Predictive Biomarker for Relapse in Graves' Disease: A Multicenter Study.	Thyroid.	28	50-59.	2018

Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J	Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial.	Lancet Diabetes & Endocrinol.	6	17-26.	2018
Okada J, Matsumoto S, Kaira K, Saito T, Yamada E, Yokoo H, Katoh R, Kusano M, Okada S, Yamada M.	Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Combined With Cetuximab Significantly Reduced Tumor Size and Carcinoembryonic Antigen Level in Colon Cancer Metastatic to Liver.	Clin Colorectal Cancer.	17	e45-e48.	2017
Okamura T, Nakajima Y, Shibusawa N, Horiguchi K, Matsumoto S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Ozawa A, Ishizuka T, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M.	Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.	Mol Cell Endocrinol.	461	32-42.	2018
Shimoda Y, Tagaya Y, Saito T, Yamada E, Osaki A, Nakajima Y, Ozawa A, Satoh T, Okada J, Okada S, Yamada M.	Continuous or Transient High Level of Glucose Exposure Differentially Increases Coronary Artery Endothelial Cell Proliferation and Human Colon Cancer Cell Proliferation.	Cell J.	17	106-112.	2017
Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I	Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardio- and cerebrovascular risk in primary aldosteronism.	J Hypertens.	35(5)	1079-1085	2017

Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I	Regulation of dipeptidyl peptidase-4, its substrate chemokines, and their receptors in adipose tissue of ob/ob mice.	Horm Metab Res.	49(5)	380-387	2017
Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I	Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism.	Endocr J.	64(5)	507-513	2017
Onodera T, Fukuhara A, Shin J, Hayakawa T, Otsuki M, Shimomura I	Eicosapentaenoic acid and 5-HEPE enhance macrophage-mediated Treg induction in mice.	Sci Rep.	7(1)	4560	2017
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
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
McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators.	Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016.	European Journal of Endocrinology	178(3)	265-276	2018
Shimizu K, Yonekawa T, Yoshida M, Miyazato M, Miura A, Sakoda H, Yamaguchi H, Nakazato M.	Conformational Change in the Ligand-Binding Pocket via a KISS1R Mutation (P147L) Leads to Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency.	J Endocr Soc.	1(10)	1259-1271	2017
Maekawa R, Ito R, Iwasaki Y, Saito K, Akutu K, Takatori S, Ishii R, Kondo F, Arai Y, Ohgane J, Shiota K, Makino T, Sugino N	Evidence of exposure to chemicals and heavy metals during pregnancy in Japanese women.	Reprod Med Biol	16	337-348	2017

Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Asada H, Sato S, Tamura H, Sugino N	Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism.	Endocrinology	158	3696-3707	2017
Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N	Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan.	Reprod Biol Med	16	330-336	2017
Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N	Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan.	Reprod Biol Med	16	276-282	2017
Ogawa K, Suga H, Ozone C, Sakakibara M, Yamada T, Kano M, Mitsumoto K, Kasai T, Kodani Y, Nagasaki H, Yamamoto N, Hagiwara D, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Arima H.	Vasopressin-secreting neurons derived from human embryonic stem cells through specific induction of dorsal hypothalamic progenitors.	Sci Rep	26	3615	2018
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	20	301-310	2017

Sakurai K, Yamashita R, Niihama S, Iwama S, Sugimura Y, Arihara Z, Takahashi K	Usefulness of anti-rabphilin-3A antibodies for diagnosing central diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy.	Endocr J	64	645-650	2017
Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Clayton PE, Choong CS, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho K, Hoffman AR, Horikawa R, Juil A, Kopchick JJ, Luo X, Neggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld R, Ross RJ, Schilbach K, Solberg P, Strasburger C, Trainer P, Yuen KCJ, Wickstrom K, Jorgensen JOL	Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults.	Growth Hormone Research Society. Endocr Connect	7	R126-R134.	2018
Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S.	Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropi n) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients.	Endocr J	65	159-174.	2018
Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T.	Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients.	Genet Med.	19	1356-1366.	2017

Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A.	Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study.	Endocr J.	64	735-747	2017
Oyama K, Tahara S, Hirohata T, Ishii Y, Prevedello DM, Carrau RL, Froelich S, Teramoto A, Morita A, Matsuno A.	Surgical Anatomy for the Endoscopic Endonasal Approach to the Ventrolateral Skull Base.	Neurol Med Chir (Tokyo).	57	534-541	2017
Tsukiyama A, Hattori Y, Tahara S, Ishisaka E, Morimoto D, Oyama K, Teramoto A, Morita A.	New Technique for Chiasmectomy Using Iliac Crest Bone Graft: 2 Cases of Visual Impairment Caused by Empty Sella Syndrome.	World Neurosurg.	107	1051	2017
Fujio S, Arimura H, Hirano H, Habu M, Bohara M, Moinuddin F, Kinoshita Y, Arita K.	Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission - A prospective study using SF-36 questionnaire.	Endocr J.	64	27-38	2017
Kinoshita Y, Yamasaki F, Tomioka A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K.	Transsphenoidal posterior pituitary lobe biopsy in patients with neurohypophysial lesions.	World Neurosurg.	99	543-547	2017
Kinoshita Y, Yamasaki F, Tomioka A, Saito T, Sakoguchi T, Takayasu T, Usui S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K.	Pitfalls of a neuroendoscopic biopsy of intraventricular germ cell tumors.	World Neurosurg.	99	543-547	2017

Fujio S, Hirano H, Yamashita M, Usui S, Kinoshita Y, Tominaga A, Hanada T, Yamahata H, Tokimura H, Hanaya R, Kurisu K, Arita K.	Preoperative and Postoperative Pituitary Function in Patients with Tuberculum Sellae Meningioma -Based on Pituitary Provocation Tests-.	Neurol Med Chir (Tokyo).	57	548-556	2017
Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S.	Inherent tumor characteristics that limit effective and safe resection of giant nonfunctioning pituitary adenomas.	World Neurosurg.	106	645-652	2017
Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeuchi A, Takeuchi Y, Yamada S.	Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly.	Endocri J.	64	1073-1078	2017
Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T.	Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation.	Endocri J.	64	895-906	2017
Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y.	Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience.	Pituitary.	20	509-514	2017
Tofrizal A, Fujiwara K, Azuma M, Kikuchi M, Jindatip D, Yashiro T, Yamada S.	Tissue inhibitors of metalloproteinase-expressing cells in human anterior pituitary and pituitary adenoma.	Med Mol Morphol,	50	145-154	2017

Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M.	Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.	J Clin Endocrinol Metab	102	566-575	2017
高木博史、有馬寛	妊娠分娩時の中枢性尿崩症の診断と治療	内分泌・糖尿病・代謝内科	44	375-378	2017年
高木博史、有馬寛	経口抗利尿ホルモン薬の臨床	最新医学	72	1748-1751,	2017年
高木博史、有馬寛	急に喉がカラカラで！	総合診療	28	1044-1047,	2017年
高橋 裕	ホルモン産生の分子生物学	Clinical Neuroscience	35	393-396	2017
高橋 裕	医学と医療の最前線 成長ホルモンから見た 脂肪肝/NASHの病態と治療	日本内科学会雑誌	106	2254-2257	2017

高橋 裕	細胞老化Update インスリン、IGF-Iと細胞老化	アンチエイジング医学 日本抗加齢学会雑誌	13	18-22	2017
高橋 裕	先端巨大症と骨関節障	整形災害外科	60	1543-1548	2017
高橋 裕	先端巨大症 - 内科治療	内分泌・糖尿病・代謝内科	45	329-333	2017
蔭山和則	そのACTHは、本当に下垂体から？	総合診療	27	1081	2017
柳瀬敏彦、沖 隆、方波見卓行、大月道夫、蔭山和則、田中知明、河手久弥、田邊真紀人、土井 賢	本内分泌学会臨床重要課題「潜在性クッシング症候群（下垂体性と副腎）の診断基準の作成」副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準の作成と解説	日本内分泌学会雑誌	93 ( suppl )	1	2017
沖 隆	【機能的内分泌疾患に対する外科治療と内科治療】クッシング病 内科治療	内分泌・糖尿病・代謝内科	45	320	2017
沖 隆	レクチャー 下垂体疾患 内分泌work-up入門	Progress in Medicine	37	282	2017

堀口和彦、山田正信	不適切TSH分泌症候群： TSH産生下垂体腫瘍の発症機序は解明されたか？	最新医学	72	1424-1431.	2017
-----------	---	------	----	------------	------