

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・准教授
有安宏之	地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院・糖尿病 内分泌内科・医長
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
田原重志	日本医科大学・医学部・准教授
西岡宏	虎の門病院・間脳下垂体外科・部長
井下尚子	独立行政法人東京都健康長寿医療センター・東京都健康長寿センター研究所・病理診断科専門部長

研究要旨

プロラクチン(PRL)分泌異常症（高PRL血症およびPRL分泌低下症）のCQを各々5個ずつ定め、研究者全員の投票により高PRL血症の2個のCQを決定した。また、難病プラットフォームの雛型を用いて、高PRL血症およびPRL分泌低下症のレジストリを作成し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

A. 研究目的

PRL分泌異常症（高PRL血症およびPRL分泌低下症）のCQとレジストリを作成する。

B. 研究方法

PRL分泌異常症の研究分担者共にCQを作成し、研究班全員により1-9点で採点を行い、平均7点以上となったものをCQとして採用することとした。また高PRL血症およびPRL分泌低下症のレジストリを作成した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C. 研究結果

高PRL血症のCQ候補として1. PRL産生腺腫とその他の高PRL血症の鑑別において、血中PRL値の測定は推奨されるか、2. PRL産生腺腫の薬物療法において、血中PRL値が正常化した場合、薬物療法を中止することは推奨されるか、3. 微小PRL産生腺腫の治療において、手術治療は推奨されるか、4. 高PRL血症の治療において、高PRL血症の正常化は予後改善のために推奨されるか、5. PRL産生腺腫の治療において、妊娠期や授乳期に薬物療法を中止することは推奨されるか、PRL分泌低下症のCQ候補として1. PRL分泌低下症を診断することは臨床的に推奨されるか、2. PRL分泌低下症を診断することは予後評価のために推奨されるか、3. PRL分泌低下症の診断において、TRH負荷試験を施行することは推奨されるか、4. 産褥期のPRL分泌低下症の患者において、治療す

ることは推奨されるか、5. 糖脂質代謝異常を合併したPRL分泌低下症の患者において、治療することは糖脂質代謝異常の是正のために推奨されるか、を作成した。研究班全員により1-9点で採点を行ったところ、高PRL血症の2. PRL産生腺腫の薬物療法において、血中PRL値が正常化した場合、薬物療法を中止することは推奨されるか、5. PRL産生腺腫の治療において、妊娠期や授乳期に薬物療法を中止することは推奨されるかがCQとして採用された。また高PRL血症およびPRL分泌低下症のレジストリを作成し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

D. 考察

高PRL血症およびPRL分泌低下症の最新文献、欧米の診断基準、当研究班における議論を踏まえ、CQの決定、レジストリ作成ができたことは、本邦の現状に即した高PRL血症およびPRL分泌低下症の診断基準、治療方針作成で役立つと考えられる。

E. 結論

PRL分泌異常症（高PRL血症およびPRL分泌低下症）のCQとレジストリを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Asa SL, Asioli S, Bozkurt S, Casar-Borota O, Chinezu L, Comunoglu N, Cossu G, Cusimano M, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, Gazioglu N, Grossman A, Guaraldi F, Hickman RA, Ikeda H, Jaffrain-Rea ML, Karavitaki N, Kraljević I, La Rosa S, Manojlović-Gačić E, Maartens N, McCutcheon IE, Messerer M, Mete O,

Nishioka H, Oz B, Pakbaz S, Pekmezci M, Perry A, Reiniger L, Roncaroli F, Saeger W, Söylemezoğlu F, Tachibana O, Trouillas J, Turchini J, Uccella S, Villa C, Yamada S, Yarman S. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): nomenclature evolution, not clinical revolution. *Pituitary* 23(3): 322-325, 2020

2. Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, Salvatori R, Brue T, Lopes MB, Kunz P, Molitch M, Camper SA, Gadelha M, Syro LV, Laws E, Reincke M, Nishioka H, Grossman A, Barkan A, Casanueva F, Wass J, Mamelak A, Katznelson L, van der Lely AJ, Radovick S, Bidlingmaier M, Boguszewski M, Bollerslev J, Hoffman AR, Oyesiku N, Raverot G, Ben-Shlomo A, Fowkes R, Shimon I, Fukuoka H, Pereira AM, Greenman Y, Heaney AP, Gurnell M, Johannsson G, Osamura RY, Buchfelder M, Zatelli MC, Korbonits M, Chanson P, Biermasz N, Clemmons DR, Karavitaki N, Bronstein MD, Trainer P, Melmed S. Pituitary Neoplasm Nomenclature Workshop: Does Adenoma Stand the Test of Time? *Journal of the Endocrine Society* 5(3): 1-9, 2021
3. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Furuta H, Fukuhara N, Inoshita N, Nishioka H, Nakao N, Yamada S, Akamizu T: MSH6/2 and PD-L1 Expressions Are Associated with Tumor Growth and Invasiveness in Silent Pituitary Adenoma Subtypes. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 18;21(8):2831. doi: 10.3390/ijms21082831. PMID: 32325698
4. Tamura I, Maekawa R, Jozaki K, Ohkawa Y, Takagi H, Doi-Tanaka Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Transcription factor C/EBP β induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 520: 111085, 2020.
5. Mihara Y, Maekawa R, Sato S, Shimizu N, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Shinagawa M, Tamura I, Taketani T, Tamura H, Abe T, Asai Y, Sugino N. An

- integrated genomic approach identifies HOXC8 as an upstream regulator in ovarian endometrioma. *J Clin Endocrinol Metab* 105: 12; 1–16, 2020.
6. Tamura I, Takagi H, Tanaka-Doi Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Wilms tumor 1 regulates lipid accumulation in human endometrial stromal cells during decidualization. *J Biol Chem* 295: 4673–4683, 2020.
 7. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *Int J Mol Sci* 21: 1135, 2020.
 8. Nakahara K, Maruyama K, Ensho T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Uemura R, Sakoda H, Nakazato M, Murakami N. : Neuromedin U suppresses prolactin secretion via dopamine neurons of the arcuate nucleus. *Biochem Biophys Res Commun*, 521: 521–526 (2020) doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.156.
 9. Soga A, Fukuda I, Kobayashi S, Tahara S, Morita A, Sugihara H Preoperative growth hormone (GH) peak values during a GH releasing peptide-2 test reflect the severity of hypopituitarism and the postoperative recovery of GH secretion in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Endocr J*. 2020; 67(2): 162–175.
 10. Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Haˆkonsson IH, Karges W, Sværke C, Tahara S, Takano K, Biller BMK. Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 150(4): e1358–e1376.
 11. Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Pituitary surgery’s epidemiology using a national inpatient database in Japan. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162(6): 1317–1323.
 12. Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, Ogawa Y, Højby Rasmussen M, Takano K. Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; 93(5): 620–628.
 13. Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H. Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry. *Life Sci*. 2020 Nov 1; 260: 118416. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118416.
 14. Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H. Quantitative expression data of human estrogen receptor α variants in non-functioning pituitary adenomas obtained by reverse transcription-digital polymerase chain reaction analysis. *Data Brief*. 2020 Oct 22; 33: 106452. doi: 10.1016/j.dib.2020.106452.
 15. Ono M, Fukuda I, Soga A, Tahara S, Morita A, Sugihara H. A survey of pituitary incidentalomas underwent surgery, and a comparison of the clinical features and the surgical outcomes of non-functioning pituitary adenomas discovered incidentally or symptomatically. *Endocr J*. 2021 Jan 28. doi: 10.1507/endocrj.EJ20–0335.
 16. Teramoto S, Tahara S, Kondo A, Morita A. Key Factors Related to Internal Carotid Artery Stenosis Associated with Pituitary Apoplexy. *World Neurosurg*. 2021 Feb 7: S1878–8750 (21) 00186–8. doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.005.
 17. Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, Fujio S, Satoh F, Tahara S, Nishioka H, Takano K, Yamashita M, Arima H, Tominaga A, Tateishi S, Matsushita Y. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J*. 2021 Mar 11. doi: 10.1507/endocrj.EJ20–0707.
 18. Kobayashi S, Tanigawa J, Kondo H, Nabatame S, Maruoka A, Sho H, Tanikawa K, Inui R, Otsuki M, Shimomura I, Ozono K, Hashimoto K: Endocrinological Features of Hartsfield Syndrome in an Adult Patient With a Novel Mutation of FGFR1. *J Endocr Soc*. 2020 Apr 2;4(5):bvaa041. doi: 10.1210/jendso/bvaa041.

和文

1. 西岡宏. 下垂体腺腫. 今日の治療指針. 私はこう治療している. 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編). 医学書院. 2019、p930-1
 2. 西岡宏. 間脳下垂体腫瘍. 脳神経外科 周術期管理のすべて. 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫(編). メジカルビュー社. 2019、p192-211
 3. 西岡宏. 下垂体腫瘍のWHO 2017新分類. 脳神経外科学レビュー. 新井 一, 斎藤延人, 若林俊彦(編). 総合医学社. 2019、p39-43
 4. 西岡宏. 下垂体MRI: 嚢胞性病変. 内分泌画像検査・診断マニュアル (第2版). 平田結喜緒, 成瀬光栄, 桑鶴良平, 田辺晶代, 山田正三 (編). 診断と治療社、2020、p66-68
 5. 西岡宏, 福原宏和. 経蝶形骨洞手術. 内分泌腺腫瘍 (第2版) 基礎・臨床研究のアップデート. 日本臨床78 : 4、2020、p192-7、2020
 6. 杉野法広 薄い子宮内膜に対する対応 産科と婦人科 87 (11): 1276-1284, 2020.
 7. 田原重志. 神経内視鏡でどこまで見える? D. 疾患-傍鞍部腫瘍 下垂体腺腫. CLINICAL NEUROSCIENCE; 2020年4月: 38(4) 459-462, 中外医学社
 8. 田原重志. 私の治療 下垂体腫瘍. 週間日本医事新報; 2020年5月: 5012 39-40, 日本医事新報社
 9. 田原重志. III 間脳・下垂体腫瘍 7. 視床下部・下垂体腫瘍の臨床研究の現状と展望. 日本臨床 (増刊号) 内分泌腺腫瘍 (第2版); 2020年9月: 78 237-243, 日本臨床社
 10. 服部裕次郎, 田原重志. K 傍鞍部腫瘍 1 下垂体 MRI. 内分泌画像検査・診断マニュアル; 2020年12月: 69-71, 診断と治療社
 11. 井下尚子 17, 下垂体 外科病理学 第5版 文光堂 2020年4月 p761-782
 12. 井下尚子 腫瘍の鑑別に用いられる抗体 (各臓器別) 17. 内分泌 a. 下垂体 病理と臨床 p198-203 第38巻 臨時増刊号 文光堂 2020年4月
 13. 井下尚子, 西岡宏, 山田正三 III. 間脳・下垂体腫瘍 間脳・下垂体腫瘍の病理 日本臨床 p112-118 78巻 増刊号 5 日本臨床 2020年
 14. 井下尚子, 山田正三 IV. 臨床医のための神経病理 再入門 「下垂体腺腫」 p1334-1336 Clinical Neuroscience 第38巻11月号 中外医学社 2020年
 15. 井下尚子, 小松明子, 野中敬介, 新井富生 解剖例に見る下垂体の病理学的変化 糖尿病・内分泌代謝科 p422-428 第51巻第6号 2020年12月
 16. 井下尚子, 西岡宏, 山田正三 臨床病理検体に見る下垂体疾患 糖尿病・内分泌代謝科 p429-433 第51巻第6号 科学評論社 2020年12月
 17. 大月道夫: プロラクチノーマ. 8 内分泌疾患. 今日の診断指針 第8版, 医学書院, 1154-1155, 2020
2. 学会発表
シンポジウム, 教育講演
1. Nishioka H, Inoshita N: Normal human anterior pituitary cell types – which markers are specific? Workshop PANOMEN (Pituitary Adenoma nomenclature), Web, 2020
 2. 西岡宏: With コロナ時代の経鼻内視鏡下垂体手術. 講演 第27回日本神内視鏡学会, 和歌山, 2020
 3. Nishioka H: Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas: a challenge to preserve pituitary function JCMT webinar5.0, Web, 2020
 4. 杉野法広 子宮内膜脱落膜化とエピジェネティクス (特別講演) 第4回 ART JAPAN 生殖医療研究会 2020 東京都・宇部市 online
 5. 杉野法広 子宮内膜の発育とその異常 (特別講演) 令和2年度八幡産婦人科医会学術講演会 2020 北九州市
 6. 杉野法広 子宮内膜の発育とその異常 (特別講演) 令和2年度岡山産科婦人科学会 2020 岡山市
 7. 福田いずみ, 田原重志, 杉原仁 先端巨大症—集学的治療におけるソマトスタチン誘導体の位置付け 第93回日本内分泌学会学術総会 2020 浜松
 8. 田原重志, 服部裕次郎, 寺本紳一郎, 名尾敬子, 福田いずみ, 杉原仁, 井野元智恵, 長村義之, 寺本明, 森田明夫 先端巨大症で発症し術後 Pasireotide と Pegvisomant の併用療法にてコントロールされた plurihormonal Pit-1 positive adenoma の一例 第38回日本脳腫瘍病理学会 2020 東京
 9. 田原重志, 服部裕次郎, 寺本紳一郎, 鈴木幸二, 石坂栄太郎, 山王直子, 寺本明, 森田明夫 先端巨大症に対する新たな診断と治療の手引きに沿った長期治療成績 一般社団法人日本脳神経外科学会第79回学術総会 2020 岡山
 10. 寺本紳一郎, 田原重志, 服部裕次郎, 森田明夫 下垂体卒中において誘発される内頸動脈狭窄の予測因子の解明 一般社団法人日本脳神経外科学会第79回学術総会 2020年 岡山

11. 田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、曾我彬美、福田いずみ、杉原仁、寺本明、森田明夫 非機能性下垂体腺腫に対する術前 GHRP-2 試験は下垂体機能低下症の重症度と術後の GH 分泌の回復を反映する 第 27 回一般社団法人日本神経内視鏡学会 2020 和歌山
 12. 田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、福田いずみ、杉原仁、寺本明、森田明夫 自己免疫性下垂体炎に対する経鼻的生検術の実際 第 31 回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会 2021 東京
 13. 井下尚子 下垂体ラトケ嚢胞～多彩な組織像～ 第 93 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 5 2020 年 6 月
 14. 井下尚子 下垂体 過形成と腺腫、癌 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会 シンポジウム 4 2020 年 10 月
 15. 井下尚子 下垂体および周辺腫瘍の病理 第 38 回日本脳腫瘍病理学会 シンポジウム 3 2020 年 10 月
 16. 井下尚子 下垂体を構成する細胞の形態学 第 61 回日本組織細胞化学会総会 シンポジウム 2020 年 10 月
 17. 大月道夫：先端巨大症診療 Update. クリニカルアワー1 下垂体疾患の診断と治療. 第 93 回日本内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 18. 大月道夫：クッシング症候群の病態に関する研究. 亀谷賞受賞講演. 第 24 回日本臨床内分泌病理学会学術総会, Web 開催, 2020
 19. 大月道夫：Keynote Lecture 内分泌内科医から見た頭蓋咽頭腫の内分泌障害. シンポジウム 11 内分泌機能からみた間脳下垂体腫瘍の内視鏡手術 (日本間脳下垂体腫瘍学会との合同シンポジウム). 第 27 回日本神経内視鏡学会, 和歌山(現地, Web 開催), 2020
 20. 大月道夫：下垂体前葉機能低下症の治療の実際. 臨床内分泌代謝入門 (ABC) 11. 第 30 回臨床内分泌代謝 Update, Web 開催, 2020
- 一般演題
1. 福永悦也、長峯朋子、柴山雅行、大野万葉、山田裕士、小林俊介、北島優子、田原重志、福田いずみ、杉原仁 自己免疫性下垂体炎が疑われた中枢性尿崩症 7 例の臨床経過 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 浜松
 2. 山王直子、田原重志、大山健一、松野彰、森田明夫、寺本明 間脳下垂体疾患後の昨日低下症—長期フォローアップの問題点 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 浜松
 3. 林令子、玉田大介、奥野陽亮、村田雅彦、向井康祐、北村哲宏、福原淳範、大月道夫、下村伊一郎：続発性副腎不全患者におけるグルココルチコイド補充は血中アディポネクチン濃度を上昇させる. 第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 4. 押野悟、齋藤洋一、向井康祐、大月道夫、梅原徹、木下学、貴島晴彦：神経学的には無症候だが内分泌障害を来す下垂体腺腫. 第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 5. 今田侑、藤田真吾、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、大月道夫、松岡孝昭、下村伊一郎：ヒドロコルチゾン補充により低ナトリウム血症の改善を認めた ADH 抑制不足高齢患者の一例. 第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 6. 竹本有里、早川友朗、三浦慎平、中川智義、向井康祐、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、大月道夫、松岡孝昭、押野悟、齋藤洋一、下村伊一郎：下垂体腺腫との鑑別に難渋した肥厚性硬膜炎の 1 例. 第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 7. 川田哲史、向井康祐、石橋千咲、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、大月道夫、松岡孝昭、下村伊一郎：初期治療に良好な反応性を認めるも IgE 著明高値が遷延した IgG4 関連下垂体炎の一例. 第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020
 8. 齋藤匠、畑雅久、向井康祐、佐伯絢、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、大月道夫、松岡孝昭、下村伊一郎：短期間にニボルマブで甲状腺機能異常、下垂体機能低下症、1 型糖尿病を発症した 1 例. 第 57 回日本糖尿病学会近畿地方会, Web 開催, 2020
 9. 大本真由、戸川有里、向井康祐、早川友朗、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、大月道夫、松岡孝昭、下村伊一郎：フルニエ壊疽とケトosis を契機に診断された Cushing 病による二次性糖尿病. 第 57 回日本糖尿病学会近畿地方会, Web 開催, 2020
 10. 三好陽子、清水千佳子、大月道夫、高橋裕、依藤享、位田忍、赤水尚史、大藪恵一：小児・AYA 世代がん患者の内分泌診療における移行期医療の現状調査. 第 21 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, Web 開催, 2020
 11. 佐々木まゆ奈、向井康祐、河中聡之、大瀬尚子、仁木暁子、宮下和幸、西澤均、小澤純二、前田法一、松岡孝昭、大月道夫、下村伊一郎：発症 5 年後に局在診断に至った異所性 ACTH 症候群の 1 例. 第 30 回臨床内分泌代謝 Update, Web 開催, 2020
 12. 押野悟、齋藤洋一、木下学、向井康祐、大月道夫、貴島晴彦：副腎機能低下を合併する非機能性下垂体腺腫の特徴. 第 31 回日本間脳下垂体腫瘍学会, Web 開催, 2021 年 2 月 19 日-28 日
 13. 藤井浩平、向井康祐、木下学、大月道夫、押野

悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: ランレオチド投与後の GH・IGF-1 低下と下垂体腫瘍サイズの縮小に乖離を認めた先端巨大症の 1 例. 第 31 回日本間脳下垂体腫瘍学会, Web 開催, 2021

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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