

偶発的下垂体腫瘍に関する研究

研究分担者

田原重志 日本医科大学・医学部・准教授  
松野彰 帝京大学・医学部・教授  
西岡宏 虎ノ門病院・間脳下垂体外科・部長  
井野元智恵 東海大学・医学部・講師

研究要旨

偶発的下垂体腫瘍に関するガイドライン作成のために、クリニカルクエスチョン(CQ)を10個定め、研究者全員の投票により2つの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、偶発的下垂体腫瘍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

現行の偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改定案を作成する。また、この疾患についてレジストリを策定する。

票を行い、次に示す2つの項目が定められた。すなわち「頭蓋内進展は乏しいが、海綿静脈洞や蝶形骨洞に浸潤・増大する偶発的下垂体腫瘍に手術は推奨されるか?」、「視機能障害がなく、下垂体前葉機能低下症を有する偶発的下垂体腫瘍患者に手術は勧められるか?」の2項目である。

B. 研究方法

研究分担者が偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）のCQを検討するとともに、レジストリの作成を行った。CQに関しては研究者全員で投票を行い、各疾患のCQを定めた。

一方、難病プラットフォームの雛型を用いて、偶発的下垂体腫瘍のレジストリを作成した。内容は推定診断、診断契機、視機能障害の有無に加えて、内分泌検査所見、MRIなどの画像所見を加えた。また手術施行例については、病理所見の項目を設けた、すなわち下垂体腺腫においてはWHO分類に基づいた分類、さらにラトケ嚢胞については嚢胞性状などの項目も加えた。フォローアップについては、腫瘍の大きさおよび内分泌機能の変化についての項目を設けた。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

研究分担者から提案のあった合計10項目のCQを作成した。次にそれらのCQに対して、研究者全体で投

D. 考察

脳ドック学会のガイドラインや本研究班で改訂

された間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引きにおいては、視神経に接する下垂体腺腫に手術適応があるとしたのみで、腫瘍の大きさや浸潤度については言及されていなかった。また、進行性の下垂体機能低下症がある場合には手術も考慮するという記載があるが、やや曖昧な表現であった。今後、これらのCQを明らかにすることによって、新たなガイドラインの作成に役立つと考えられる。

また今回作成したレジストリを活用して、偶発的下垂体腫瘍の治療に対する新たなエビデンスが創出されることが期待できる。

## E. 結論

偶発的下垂体腫瘍のCQを定めるとともに、疾患レジストリを構築した。

## F. 健康危険情報

略

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Håkonsson 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.

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.

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.

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.

Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H. Quantitative expression data of human estrogen receptor  $\alpha$  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.

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.

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.

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.

Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Effects of perioperative prophylactic steroid administration on complications after transsphenoidal pituitary surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *Br J Anaesth*. (in press).

Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, Magid K, Lim CT, Stals K, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M (on behalf of the FIPA Consortium) Significant benefits of AIP testing and clinical screening in familial isolated and

young-onset pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6):e2247-60 doi: 10.1210/clinem/dgaa040.

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; 21(8): 2831.

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* 2020; 5(3): 1-9.

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

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

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：237-243，日本臨床社

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

松野彰. 下垂体腺腫 今日の診断指針第8版；2020年，577-579，医学書院

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；2019、930-931，医学書院

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). 2019、192-211，メジカルビュー社.

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). 2019、p39-43，総合医学社.

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). 2020、p66-68，診断と治療社.

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. 2020，192-7，日本臨床 78.

井野元智恵，岡 秀宏. 臨床医のための神経病理

再入門 下垂体細胞腫(pituicytoma). Clinical Neuroscience, 2020, 38(10), 1201-1203. 中外医学社

井野元智恵. 【内分泌腺腫瘍(第2版)-基礎・臨床研究のアップデート-】間脳・下垂体腫瘍 下垂体細胞の分化と腫瘍発生機構(解説/特集)，2020年9月78巻増刊4 内分泌腺腫瘍、101-106，日本臨床

## 2. 学会発表

田原重志 新たな薬物療法を考慮した先端巨大症に対する集学的治療 —新型コロナウイルス感染拡大下における治療も含めて— 第31回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会 2021年2月 東京

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年8月 浜松

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年8月 東京

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年10月 岡山

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 10 月 岡山

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 年 11 月 和歌山

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 年 2 月 東京

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 年 8 月 浜松

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 年 8 月 浜松

鈴木幸二、田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、森  
田明夫 非機能性下垂体腺腫に合併したプロラク  
チノーマの一例 第 21 回日本内分泌学会関東甲信  
越支部学術集会 2020 年 10 月 新潟

服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏  
見清秀、康永秀生、森田明夫 経鼻的下垂体部腫瘍  
手術時の周術期ステロイド予防投与と術後合併症

の検討 ～DPC データベース解析～ 一般社団法人  
日本脳神経外科学会第 79 回学術総会 2020 年  
10 月 岡山

鈴木幸二、寺本紳一郎、田原重志、服部裕次郎、森  
田明夫 下垂体腺腫に合併した転移性下垂体腫瘍  
の一例 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回  
学術総会 2020 年 10 月 岡山

久保田麻紗美、村井保夫、瀬瀬健太、佐藤俊、石井  
雄道、田原重志、森田明夫 脳動脈瘤が近接した下  
垂体腺腫の治療経験 一般社団法人日本脳神経外  
科学会第 79 回学術総会 2020 年 10 月 岡山

田島敏弘、石井智弘、横谷進、島津章、松野彰、濱  
崎祐子、村上信行、西美和、羽二生邦彦、堀川玲子、  
依藤亨、棚橋祐典、伊藤純子、高橋裕、高野幸路、  
望月貴博、長谷川奉延 Silver-Russell 症候群の  
GH 治療効果の検討 第 93 回日本内分泌学会学術  
総会 2020 年 7-8 月 浜松・WEB 開催

棚橋祐典、伊藤純子、島津章、高野幸路、田島敏広、  
羽二生邦彦、堀川玲子、松井克之、松野彰、村上信  
行、望月貴博、横谷進、依藤亨、石井智弘、長谷川  
奉延、伊藤善也 成長科学協会登録データを用いた  
Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法  
による疾患特異的身長および体重 SDS の変化  
第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 7-8 月  
浜松・WEB 開催

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、江戸直樹、  
盛田幸司、石川敏夫、宇野健志、小野田恵介、寺本  
明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下  
経鼻頭蓋底手術手技 第 93 回日本内分泌学会学術  
総会 2020 年 7-8 月 浜松・WEB 開催

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 第25回日本脳腫瘍の外科学会 2020年9月 名古屋・ハイブリッド開催

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第29回脳神経外科手術と機器学会 2020年9月 横浜・ハイブリッド開催

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、展広智、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 日本脳神経外科学会第79回学術集会 2020年10月 岡山・ハイブリッド開催

大山健一、中里一郎、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する集学的治療における内視鏡下経鼻頭蓋底手術 第32回日本頭蓋底外科学会 2020年10月 福島

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、藤原廉、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 第27回日本神経内視鏡学会 2020年11月 和歌山

中里一郎、大山健一、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、井野元智恵、長村義之、寺本明、松野彰 low GH acromegaly の一例 第30回臨床内分泌代謝 Update 2020年11月 東京 WEB

Hiroshi Nishioka, Naoko Inoshita Normal human anterior pituitary cell types - which markers are specific? PANOMEN (Pituitary Adenoma nomenclature) Workshop, 2020年8月 WEB

西岡宏、井下尚子 診療ガイドラインと病理学的エビデンス:先端巨大症、下垂体偶発腫と下垂体炎 第24回日本臨床内分泌病理学会 2020年 WEB

西岡宏 With コロナ時代の経鼻内視鏡下垂体手術 第27回日本神経内視鏡学会 2020年11月 和歌山

井野元智恵、長村 義之 臨床から見た非機能性下垂体腺腫の病理診断の役割 非機能性下垂体腺腫の病理診断 第93回日本内分学会学術総会 2020年7-8月 浜松・WEB開催

井野元智恵 下垂体及び近傍腫瘍の病態と治療 1 下垂体腫瘍の病理診断 第38回日本脳腫瘍病理学会 2020年9月 東京・WEB開催

井野元智恵 下垂体腺腫の悪性度評価 第61回日本組織細胞化学会 総会・学術集会 2020年12月 東京・WEB開催

#### 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