

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	東京女子医科大学・内分泌内科学分野・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
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

高プロラクチン（PRL）血症の各クリニカルクエスチョン（CQ）に対する推奨文を作成するとともに、疾患のレジストリに患者を登録した。

A. 研究目的

高プロラクチン（PRL）血症の各クリニカルクエスチョン（CQ）に対する推奨文を作成するとともに、疾患のレジストリに患者を登録する。

B. 研究方法

高PRL血症を担当するチームリーダーおよび分担者が疾患のCQに対する推奨文を作成し、研究者全員の投票により、推奨文と推奨の強さを決定する。また、難病プラットフォームの疾患レジストリに症例を登録する。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

高PRL血症について2つのCQに対する推奨文をそれぞれ作成した。また、高PRL血症の症例を疾患

レジストリに登録した。

D. 考察

今回の作業では、各CQに対する推奨文を策定し、研究者全員の投票により推奨の強さを決定した。また、レジストリ研究については、症例を実際に疾患レジストリに登録し、運用が開始された。

E. 結論

2019年に刊行した「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）」を改訂するとともに、レジストリを活用して新たなエビデンスを創出する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Kajimura T, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. The essential glucose transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBP  $\beta$  and WT1 during decidualization of the endometrium. *J Biol Chem* 2021, 297 (4): 101150.
2. Tamura I, Tamura H, Jozaki-Kawamoto M, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Sugino N. Long-term melatonin treatment attenuates body weight gain with aging in female mice. *J Endocrinol* 2021, 251: 15-25.
3. Shirafuta Y, Tamura I, Ohkawa Y, Maekawa R, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Mihara Y, Taketani T, Shinagawa M, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Integrated analysis of transcriptome and histone modifications in granulosa cells during ovulation in female mice. *Endocrinology* 2021, 162: 1-17.
4. Tamura I, Kawamoto-Jozaki M, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Mihara Y, Taketani T, Tamura H, Sugino N. Relationship between follicular size and developmental capacity of oocytes under controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies. *Reprod Med Biol* 2021, 20: 299-304.
5. 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  $\beta$  induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 2021, 520: 111085.
6. 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? *J Endocr Soc* 5(3): bvaa205, 2021
7. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, McCutcheon IE, Perry A, Yamada S, Nishioka H, Casar-Borota O, Uccella S, La Rosa S, Grossman AB, Ezzat S; Attendees of the 15th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Istanbul October 2019. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol* 34(9): 1634-50, 2021
8. Nishio R, Takeshita A, Uchida T, Herai T, Sakamoto K, Shimizu Y, Arai M, Tatsushima K, Fukuhara N, Okada M, Nishioka H, Yamada S, Koibuchi N, Watada H, Takeuchi Y. GH-induced LH hyporesponsiveness as a potential mechanism for hypogonadism in male patients with acromegaly. *Endocr J* 68(1): 119-127, 2021
9. 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; 68(5): 561-571.
10. Teramoto S, Tahara S, Kondo A, Morita A. Key Factors Related to Internal Carotid Artery Stenosis Associated with Pituitary Apoplexy. *World Neurosurg.* 2021; 149: e447-e454.
11. 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; 68(7): 791-805.

12. Baba E, Hattori Y, Tahara S, Morita A. Bacterial flora in the sphenoid sinus changes with perioperative prophylactic antibiotic administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021; 61(6): 361-366.
13. 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.* 2021; 127(2): e41-e43.
14. Inomoto C, Tahara S, Oyama K, Kimura M, Matsuno A, Teramoto A, Osamura RY. Molecular, functional, and histopathological classification of the pituitary neuroendocrine neoplasms. *Brain Tumor Pathol.* 2021; 38(3): 183-188.
15. Teramoto S, Tahara S, Murai Y, Sato S, Hattori Y, Kondo A, Morita A. Injury to the extrasellar portion of the internal carotid artery during endoscopic transsphenoidal surgery: A case report. *Frontiers in Surgery.* In press
16. Oshino S, Saitoh Y, Kinoshita M, Mukai K, Otsuki M, Kishima H: Characteristics of non-functioning pituitary adenomas that cause secondary adrenal insufficiency. *World Neurosurg.* 2021 Jun 26;S1878-8750(21)00939-6. doi:10.1016/j.wneu.2021.06.098. Online ahead of print. PMID: 34186215

## 和文

1. 杉野法広. ホルモン療法. P304-316、標準産科婦人科学 第5版 綾部琢哉、板倉敦夫 編集、医学書院、2021年
2. 西岡宏. 下垂体卒中. 小川佳宏, 下村伊一郎, 山内敏正 (編) 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患-診療のエッセンス. 日本医師会雑誌 150, 特別号(2)、2021、p52-54
3. 西岡宏. 日常診療で内分泌疾患を見逃さない. 非機能性下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫. *Medicina.* 58(9):1374-9, 2021
4. 田原重志: II 内分泌疾患 1. 間脳下垂体腫瘍その他の視床下部・下垂体腫瘍. 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患診療指針

2021-' 22: 総合医学社: pp272-9, 2021.

## 2. 学会発表

### シンポジウム, 教育講演

1. Sugino N. Anti-aging effects on melatonin on follicle development. The 10<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2021) 2021年5月1日 (WEB)
2. 杉野法広 教育講演: 子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴う遺伝子発現調節機構第39回日本受着着床学会学術講演会 2021年7月15日 (WEB)
3. 市民公開講座 (間脳下垂体機能障害に対する調査研究班)、2021年2月13日、web講演 下垂体腫瘍の手術: 安全、確実に! 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
4. 第31回 日本間脳下垂体腫瘍学会、2021年2月20日、webランチョンセミナー (帝人) 機能性下垂体腺腫の治療最前線 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
5. 第94回 日本内分泌学会総会、2021年4月22日、webランチョンセミナー (帝人) 機能性下垂体腺腫の治療最前線 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
6. 第94回 日本内分泌学会総会、2021年4月24日、特別シンポ (web) With コロナ時代の経鼻内視鏡下垂体手術 日本間脳下垂体腫瘍学会 広報部・虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
7. 第80回 日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、2021年9月4日、特別講演 (web) 下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻手術: 基本から応用まで 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
8. JCMT webinar2.0、2021年12月10日、web講演 Surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus. Dept of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital Hiroshi Nishioka
9. 虎の門病院医療連携セミナー、2021年12月16日、web講演 High volume centerにおける間脳下垂体疾患の診療 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
10. 田原重志: 人医学領域における下垂体腫瘍の外科治療 一般社団法人日本獣医麻酔外科学会第103回オンライン学術集会 2022年3月 web開催
11. 田原重志、森田明夫: 内視鏡経鼻手術トレーニング用モデルの有用性と今後の課題 医療用立体モデルコンソーシアム講演会 2021年7月 web開催

12. 田原重志：鼻から行う安全な下垂体腫瘍の手術 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 市民公開講座 2022年2月 web開催
13. 田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、寺本明、森田明夫：Incidental brain tumor への対応：自然歴と治療介入のタイミングを考える 偶発的下垂体腫瘍の治療方針と今後の課題 第30回日本脳ドック学会学術総会 2021年6月三重
14. 田原重志、服部裕次郎、鈴木幸二、石坂栄太郎、寺本紳一郎、寺本明、森田明夫：機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術の長期治療成績 第80回日本脳神経外科学会学術総会 2021年10月 神奈川県
15. 田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、喜多村孝幸、寺本明、森田明夫：経鼻的腫瘍摘出術における顕微鏡から内視鏡手術への継承と技術の習得 第28回日本神経内視鏡学会学術総会 2021年11月 愛知
16. 田原重志、服部裕次郎、鈴木幸二、石坂栄太郎、寺本紳一郎、寺本明、森田明夫：クッシング病に対する集学的治療と長期治療成績 第32回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会 2022年2月 東京
17. 大月道夫：機能性下垂体腫瘍のホルモン分泌過剰評価の最新知見。シンポジウム22 下垂体の疾患へのアプローチ。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月24日（Live配信）
18. 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
- 齋藤洋一，森井英一，下村伊一郎：経ロブドウ糖・TRH 負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月22日（Live配信）
4. 押野悟，齋藤洋一，木下学，向井康祐，大月道夫，貴島晴彦：副腎機能低下合併する非機能性下垂体腺腫の特徴。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月22日-5月30日（オンデマンド配信）
5. 光井悠人，向井康祐，大月道夫，押野悟，森井英一，齋藤洋一，下村伊一郎：LHRH 負荷試験でGH 奇異反応を認める先端巨大症の臨床的特徴。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月22日-5月30日（オンデマンド配信）
6. 畑雅久，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，下村伊一郎：短期間にイピリムマブ，ニボルマブによる甲状腺機能異常，下垂体機能低下症，1型糖尿病を発症した1例。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月22日-5月30日（オンデマンド配信）
7. 河田慶太郎，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，下村伊一郎：パシレオチドによる糖代謝増悪に対し，GLP-1 受容体作動薬を投与したクッシング病の一例。第94回日本内分泌学会学術総会，Web開催。2021年4月22日-5月30日（オンデマンド配信）
8. 光井悠人，向井康祐，大月道夫，木嶋教行，押野悟，下村伊一郎：先端巨大症のGH 奇異反応とBromocriptine 負荷によるGH 変動の関係。第31回臨床内分泌代謝 Update，ハイブリッド開催。2021年11月26日-27日（会場開催，ライブ配信，11月26日-12月20日 オンデマンド配信）

#### 一般演題

1. 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 新たな診断と治療の手引きに沿った先端巨大症の長期治療成績 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月 web開催
2. 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年2月19日-28日
3. 向井康祐，大月道夫，光井悠人，押野悟，
9. 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