

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

西山充	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
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
松野彰	帝京大学・医学部・教授
西岡宏	虎の門病院・間脳下垂体外科・部長
水野晴夫	藤田医科大学・医学部・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・病院 生体防御系内科部・診療部長
伊達木澄人	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
井野元智恵	東海大学・医学部・講師

研究要旨

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）のCQに対する推奨の強さを研究者全員の投票により決定し、CQに対する推奨文およびその解説文を作成した。また、難病プラットフォームの雛型を用いて作成したゴナドトロピン分泌異常症のレジストリに患者登録を行った。

A. 研究目的

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）の診療に資する診断ガイドラインおよび疾患レジストリを策定する。

B. 研究方法

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）のCQに対する推奨文およびその解説文を作成するとともに、レジストリへの患者登録を行った。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

CQに対する推奨文およびその解説文を作成した。また、策定したゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）のレジストリに患者登録を行った。

D. 考察

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）の診療ガイドラインの改訂に資するCQに対する推奨文および解説文を作成することができた。また、新

たなエビデンス創出に繋がる疾患レジストリの拡充に向け、患者登録を行うことができた。

E. 結論

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍とゴナドトロピン分泌低下症）のCQに対する推奨文および解説文を作成するとともに、疾患レジストリへの患者登録を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishiyama M, Karashima T, Iwasaki Y, Terada Y, Fujimoto S. Unilateral adrenalectomy partially improved hyperglycemia in a patient with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Diabetol Int* 12 (4), p480-484, 2021

Kageyama K, Iwasaki Y, Watanuki Y, Niioka K, Daimon M. Differential effects of Fkbp4 and Fkbp5 on regulation of the *proopiomelanocortin* gene in murine AtT-20 corticotroph cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5724.

Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic regulation of corticotropin-releasing factor under stress and stress resilience. *Int J Mol Sci* 2021;22:12242.

Yamagata S, Kageyama K, Usui T, Saito K, Takayasu S, Usutani M, Terui K, Daimon M. Identification of a homozygous c.1039C>T (p.R347C) variant in CYP17A1 in a 67-year-old female patient with partial 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Endocr J* 2022;69:115-120.

Takayasu S, Mizushiri S, Watanuki Y, Yamagata S, Usutani M, Nakada Y, Asari Y, Murasawa S, Kageyama K, Daimon M. Eosinophil counts can be a predictive marker of immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency: a retrospective

cohort study. *Sci Rep*. 2022;12:1294.

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 β and WT1 during decidualization of the endometrium. *J Biol Chem* 2021, 297 (4): 101150.

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.

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.

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.

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* 2021, 520: 111085.

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, 38:183-188

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

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

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

Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, Hoffman AR, Polak M, Yuen KCJ, Alos N, Antal Z, Bidlingmaier M, Biller BMK, Brabant G, Choong CSY, Cianfarani S, Clayton PE, Coutant R, Cardoso-Demartini AA, Fernandez A, Grimberg A, Gudmundsson K, Guevara-Aquirre J, Ho KKY, Horikawa R, Isidori AM, Jorgensen JOL, Kamenicky P, Karavitaki N, Kopchick JJ, Lodish M, Luo XP, McCormack AI, Meacham L, Melmed S, Sogol Mostoufi-Moab S, Müller HL, Neggers SJCM, Aguiar-Oliveira MH, Ozono K, Pennisi PA, Popovic V, Radovick S, Savendahl L, Touraine P, van Santen HM, Johannsson G. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intra-cranial and pituitary tumours - A consensus statement. *Eur J Endocrinol* 186, 35-52, 2022

Jorge AAL, Edouard T, Maghnie M, Pietropoli A, Kelepouris N, Romano A, Zenker

M, Horikawa R. Outcomes in growth hormone-treated Noonan syndrome children: impact of PTPN11 mutation status. *Endocr Connect* 11, e210615, 2022

Sävendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, Brod M, Saenger P, Horikawa R. Effective GH replacement with once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GHD: 3-year results from REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab* 107, 13657-1367, 2021

Yoshida T, Matsumoto K, Miyado M, Miyashiro Y, Sago H, Horikawa R, Fukami M. Quantification of androgens and their precursors in full-term human placenta. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 8;185(5):K7-K11

Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. The current status of 492 adult women with Turner syndrome: a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J*. 2021 Sep 28;68(9):1081-1089

Haraguchi H, Harada M, Kashimada K, Horikawa R, Sakakibara H, Shozu M, Fujii T, Osuga Y, Kugu K. National survey of primary amenorrhea and relevant conditions in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Feb;47(2):774-777

Münch J, Engesser M, Schönauer R, Hamm JA, Hartig C, Hantmann E, Akay G, Pehlivan D, Mitani T, Coban Akdemir Z, Tüysüz B, Shirakawa T, Dateki S, Claus LR, van Eerde AM; Genomics England Research Consortium, Smol T, Devisme L, Franquet H, Attié-Bitach T, Wagner T, Bergmann C, Höhn AK, Shril S, Pollack A, Wenger T, Scott AA, Paolucci S, Buchan J, Gabriel GC, Posey JE, Lupski JR, Petit F, McCarthy AA, Pazour GJ, Lo CW, Popp B, Halbritter J. Biallelic pathogenic variants in roundabout guidance receptor 1 associate with syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2022 May;101(5):1039-1053.

西山 充: 下垂体機能低下症. P286-292. 代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-2022. 総合医学社 2021年9月

西山 充: CRH. P21-22. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2021年12月

西山 充: 汎下垂体機能低下症. P193-197. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社

療社 2021年12月

西山 充、岩崎泰正：本態性高ナトリウム血症。P270-272. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2021年12月

西山 充：中枢性尿崩症. 私の治療. 日本医事新報 5092, p42-43, 2021年11月

西山 充：抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH). 私の治療. 日本医事新報 5093, p43-44, 2021年12月

池本裕実子、木寺えり子、蔭山和則 起立性調節障害を発症した先天性コルチコステロイド結合蛋白欠損症 日本小児科学会雑誌 2021;125:1708-1712.

蔭山和則、大門眞 クッシング病 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患-診断のエッセンス 日本医師会雑誌 2021;150:S81-3.

蔭山和則 無月経・乳汁漏出症候群. 今日の治療指針 医学書院 2021:817-8.

蔭山和則、大門眞 下垂体前葉機能低下症. 内科南江堂 2021;127:957-960.

蔭山和則、大門眞 クッシング病. 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針 総合医学社 2021:257-262.

蔭山和則、今村博司 ここが聞きたい！ irAEマネジメントのポイント 副腎機能障害 GI Cancer Cutting Edge 2021;3:16-17.

蔭山和則、大門眞 subclinical Cushing病と silent corticotroph adenoma. 下垂体疾患診療マニュアル 診断と治療社 2021:174-175.

蔭山和則 成長ホルモン (GH) 分泌不全症. 今日の治療指針 医学書院 2022:804-805.

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

大山健一、松野彰 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 2021, 150 巻特別 2:S76-S77

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

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

伊達木澄人 複合型下垂体機能不全, 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版小児内科, 東京医学社, 東京, Vol 53 p321-325, 2021.

2. 学会発表

Sugino N. Anti-aging effects on melatonin on follicle development. The 10th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2021) 2021年5月1日 (WEB)

安田早佑里、岡崎瑞穂、西山 充、船越生吾、田口崇文、藤本新平、寺田典生：肝腫瘍として発見された副腎遺残腫瘍の1例. 第94回日本内分泌学会学術総会. 4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

天野絵梨、西山 充、船越生吾、安田早佑里、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生：免疫チェックポイント阻害薬により下垂体機能低下症をきたした14例の解析. 第94回日本内分泌学会学術総会. 4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

岡崎瑞穂、西山 充、田口崇文、藤本新平、寺田典生：原発性アルドステロン症におけるエサキセレンの有用性について. 第94回日本内分泌学会学術総会. 4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

門脇祐治、西山 充、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生：中枢性尿崩症にて発症したLangerhans細胞組織球症の1例. 第31回臨床内分泌代謝 Update. 11, 26-27, 2021. 大阪 (WEB)

青山夏希、船越生吾、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、山田正三、藤本新平、寺田典生：下垂体生検にて診断されたIgG4関連下垂体炎の1例. 第31回臨床内分泌代謝 Update. 11, 26-27, 2021. 大阪 (WEB)

西山 充：下垂体疾患の薬物治療について. 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 市民公開講座. 2, 26, 2022. WEB開催

村澤真吾、川村悠祐、蔭山和則、臼谷真理、木下敬子、中田有紀、浅利ゆう子、綿貫裕、高安忍、大門 眞 原発性アルドステロン症術後の内分泌負荷試験検査についての検討 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月 Web

高安忍、臼谷真理、牧田興志、蔭山和則、大門眞

AtT-20 細胞において GPR30 シグナルは cAMP/PKA/NR4A 系を介して *Pomc* 転写を促進させる
第 94 回日本内分泌学会学術総会 2021 年 4 月
web 開催

村澤真吾、中村遼馬、臼谷真理、濱浦季穂、浅利
ゆう子、綿貫裕、高安忍、蔭山和則、大門眞
Octreotide による PTHrP 産生抑制が示唆された
NET の 1 例 第 31 回臨床内分泌代謝 Update
2021 年 11 月 web 開催

綿貫裕、浅利ゆう子、西村顕正、蔭山和則、黒瀬
頭、大門眞 転移性脊椎腫瘍を契機に診断された
甲状腺濾胞癌の一例 第 31 回臨床内分泌代謝
Update 2021 年 11 月 web 開催

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)

大山健一、井上雄貴、中里一郎、宇野健志、小野
田恵介、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、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31回日本
間脳下垂体腫瘍学会 2021. 2. 19-20 (東京)

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 32 回間脳下垂体副
腎系研究会 2021. 9. 1-15 (WEB)

大山健一、中里一郎、田部井勇助、寺本明、松野
彰。経鼻内視鏡手術における止血操作のポイント。
第 26 回日本脳腫瘍の外科学会 2021. 9. 9
(東京)

松野彰、廣畑倫生、山崎一人、石田康生。術前診
断に苦慮した鞍上部腫瘍の 1 例。第 53 回日本臨
床分子形態学会総会・学術集会 2021. 10. 23
(WEB)

中里一郎、大山健一、田中達也、若宮富浩、道脇
悠平、下地一彰、河島雅到、寺本明、松野彰。内
視鏡下経鼻手術が有用であった第三脳室に首座す
る頭蓋咽頭腫の一例。第 28 回日本神経内視鏡学
会 2021. 11. 18 (名古屋)

西岡 宏。下垂体腫瘍の手術：安全、確実に！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

西岡 宏。機能性下垂体腺腫の治療最前線。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

西岡 宏。機能性下垂体腺腫の治療最前線。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

西岡 宏。With コロナ時代の経鼻内視鏡下垂体手
術。第 94 回 日本内分泌学会総会、2021 年 4 月
24 日、特別シンポ (web)

西岡 宏。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。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)

西岡 宏、井下尚子。2017 年 WHO 組織型分類に基
づいた非機能性下垂体腺腫の臨床。第 31 回 臨
床内分泌代謝：update、2021 年 11 月 26 日-27 日
(大阪)、指定 web 講演

西岡 宏。High volume center における間脳下垂
体疾患の診療。虎の門病院医療連携セミナー、
2021 年 12 月 16 日、web 講演

井野元智恵。クリニカルアワー1 病理所見は内分
泌腫瘍の予後判定にどの程度有用なのか CLH1-3
下垂体腫瘍における病理診断。第 94 回 日本内分
泌学会学術総会。2021. 4. 22

井野元智恵、長村義之。ワークショップ 8 病理か
ら読み解く非腫瘍性内分泌疾 W8-1 自己免疫性下
垂体炎。第 110 回 日本病理学会総会。2021. 4. 23

浦川立貴、伊達木澄人、本川未都里、木下英一、
森内浩幸。成長曲線を用いた学校健診のピットフ
ォール：見逃されていた思春期早発症の 2 例。
第 54 回日本小児内分泌学会学術集会 2021 年 10
月 28-30 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

時系列妊婦健診データの機械学習による周産期合
併症発症の予測システム、前川亮、阿部武志、浅
井義之、杉野法広、品川征大、特願 2021-
180924、2021 年 11 月 5 日

子宮筋腫のサブタイプ予測プログラム、予測方法
および予測装置、爲久哲郎、佐藤俊、杉野法広、
特願 2021-180924、2021 年 11 月 5 日

胎児心拍陣痛図中の胎児イベント自動検出システ
ム、浅井義之、篠田侑果、前川亮、杉野法広、特

願 2021-048038, 2021 年 3 月 23 日

2. 実用新案登録

該当なし
3. その他
該当なし