

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(小児)に関する研究

研究分担者

水野晴夫	藤田医科大学・医学部小児科学・教授
大月道夫	東京女子医科大学・医学部・教授
福岡秀規	神戸大学・医学部附属病院・講師
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 小児内科系専門診療部・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
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
井野元智恵	東海大学・医学部・講師

研究要旨

GH分泌異常症(小児)を担当する上記のメンバーであるチームリーダーおよび分担者が成長ホルモン分泌不全性低身長症についてのCQに対する解説文を作成した。さらに、平成30年度に本研究班が改訂した成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引きのさらなる改訂を行った。また、本疾患に関しては特にトランジション期に焦点をあてて、レジストリ研究を継続している。

A. 研究目的

Minds診療ガイドラインに準拠したGH分泌異常症（小児）・成長ホルモン分泌不全性低身長症の新しい診断ガイドラインの作成、および疾患の診療について、新たなエビデンス創出を目標として疾患レジストリを策定する。

B. 研究方法

GH分泌異常症（小児）を担当する上記のチームリーダーおよび分担者が、最新の文献を参考にして、作成したCQに対する解説文を作成した。また、平成30年に改訂した診断と治療の手引きのさらなる改訂を行った。また、成長ホルモン分泌不全性低身長の疾患レジストリ研究は前年より継

続した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

本疾患に罹患中、糖尿病の合併の際に、成長ホルモン治療中止を推奨するか、というCQであった。2022年3月に成長ホルモン治療において糖尿病が禁忌から外れたことを受け、本CQ、解説文は取り下げ、成長ホルモン治療と糖尿病の関連性についての過去の経緯、今後の留意事項を記載するに留めた。診断と治療の手引きには、診断基準に変更はないものの、附記として頭蓋内器質性疾患治療後などには、GH分泌不全が生じているにもか

かわらず，成長が保たれる現象” Growth without growth hormone” について記載した。さらに，成長障害の定義として，両親の身長から計算する Target heightから明らかに身長SDが低い場合には精査の対象とする考え方についても附記した。また，治療については，週1回注射の長時間作用型成長ホルモン製剤についての記載を加えた。疾患レジストリに関しては，小児期から成人期に移行するトランジション期に焦点をあててレジストリを再度検討した。

#### D. 考察

GH分泌異常症(小児)・成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引きを新しい知見に基づいて改訂することができた。さらに，新しく改訂創出に繋がる疾患レジストリを構築して，運用を開始することができた。

#### E. 結論

GH分泌異常症(小児)・成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引きを，新たな知見を加えて，診療ガイドラインとして改訂した。さらに新たな知見を得るため，本疾患のレジストリを構築し，引き続き運用を進めていく。

#### F. 健康危険情報

略

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

1. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes in Japanese preschool-age children

conceived through assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res.*

48(11):2847-2852, 2002

2. 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, Guðmundsson K, Guevara-Aguirre J, Ho KKY, Horikawa R, Isidori AM, Jørgensen JOL, Kamenicky P, Karavitaki N, Kopchick JJ, Lodish M, Luo X, McCormack AI, Meacham L, Melmed S, Mostoufi Moab S, Müller HL, Neggers S, 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 intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 186(6):35-52, 2022
3. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, Hoshino Y, Okayama A, Shima D, Gomez R, Pastrak A, Castellanos O. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogen Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr.* 95(3):275-285, 2022
4. 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(4):e 210615, 2022
5. Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Ito R, Uchida H, Yanagi Y, Shimizu S, Nakao T, Mimori K, Haga C, Schlegel A, Ohtake A, Shimura M, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Murayama K. Macroscopic characteristics of the native liver in children with MPV17-related mitochondrial DNA depletion syndrome: An Indication for Performing Liver Transplantation? *Liver Transpl*. 28(3):497-500, 2002
  6. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, Cutfield W, Rooman R, Gomez R, Wajnrajch MP, Linglart A, Stawerska R, Clayton PE, Darendeliler F, Hokken-Koelega ACS, Horikawa R, Tanaka T, Dörr HG, Albertsson-Wikland K, Polak M, Grimberg A. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 107(12):3287-3301, 2022
  7. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, Polak M, Bang RB, Böttcher V, Stagi S, Horikawa R. Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL4 trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 107(12):3378-3388, 2022
  8. 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*. 101(5):1039-1053, 2022
  9. Bidlingmaier M, Biller BMK, Clemmons DR, Jorgensen JOL, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol* 13:1040046, 2022
  10. Yamato A, Nagano H, Gao Y, Matsuda T, Hashimoto N, Nakayama A, Yamagata K, Yokoyama M, Gong Y, Shi X, Zhahara SN, Kono T, Taki Y, Furuki N, Nishimura M, Horiguchi K, Iwadate Y, Fukuyo M, Rahmutulla B, Kaneda A, Hasegawa Y, Kawashima Y, Ohara O, Ishikawa T, Kawakami E, Nakamura Y, Inoshita N, Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Tanaka T. Proteogenomic landscape and clinical

- characterization of GH-producing pituitary adenomas/somatotroph pituitary neuroendocrine tumors. *Commun Biol* 5(1): 1304, 2022
11. Mizuno T, Inoshita N, Fukuhara N, Tatsushima K, Takeshita A, Yamada S, Nishioka H, Takeuchi Y. Pasireotide-resistant Refractory Cushing's Disease without Somatostatin Receptor 5 Expression. *Intern Med* 61(5): 679-685, 2022
  12. Tahara S, Hattori Y, Suzuki K, Ishisaka E, Teramoto S, Morita A. An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management. *Cancers (Basel)*. 14(17): 4324, 2022
  13. Osamura RY, Inomoto C, Tahara S, Oyama KI, Matsuno A, Teramoto A. Pathology of Crooke Cells in the Human Pituitaries: A Timely Review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Oct 17. doi:10.1097/PAI.0000000000001070. Epub ahead of print. PMID: 36251979, 2022
  14. Osamura RY, Inomoto C, Tahara S, Oyama KI, Matsuno A, Teramoto A. Pathology of Crooke Cells in the Human Pituitaries: A Timely Review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Oct 17. Online ahead of print. PMID: 36251979, 2022
  15. Enomoto T, Aoki M, Takahara M, Nonaka M, Abe H, Inomoto C, Inoue T, Nabeshima K. A case of pituitary adenoma with infiltration into the sphenoid sinus accompanied by melanocyte proliferation. *Clin Neuropathol*. 41(4):179-184, 2022
  16. Endo M, Adachi JI, Murakami C, Inomoto C, Komatsu M, Hanakita S, Oyama KI, Matsuno A, Nishikawa R, Oya S. A case of aggressive pituitary neuroendocrine tumour with extremely rapid progression: possible diagnostic value of TERT promoter methylation. *Br J Neurosurg*. Dec 5:1-7. Online ahead of print. PMID: 36469605, 2022
  17. Araki T, Kameda H, Yamamoto M, Tateno T, Iwasaki Y, Yu R, Chik C, Hashmi H, Radulescu A, Burmeister LA, Fukuoka H. The Impact of Multicultural Interfacility Video Case Conference: A Novel Education Model After the COVID Pandemic. *J Endocr Soc*. 3;7(4):bvad023, 2023
  18. Suzuki M, Urai S, Fukuoka H, Hirota Y, Yamamoto M, Okada Y, Yamamoto N, Shichi H, Fujita Y, Kanie K, Iguchi G, Takahashi Y, Ogawa W. Relation between the insulin lowering rate and changes in bone mineral density: Analysis among subtypes of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 13(9):1585-1595, 2022
- (和文)
1. 水野晴夫. 【小児科学レビュー最新主要文献とガイドライン】内分泌疾患 成長障害. 小児科臨床. 総合医学社. 東京 75(4):533-538, 2022
  2. 伊達木澄人 小児の治療指針, 複合型下垂体ホルモン分泌不全症(尿崩症を含む) 小児科診療 増刊号 診断と治療社, 東京, Vol 86 p566-569, 2023.

3. 伊達木澄人 小児内分泌疾患 up to date 成長ホルモン分泌不全性低身長症の原因と治療 小児科 金原出版, 東京, Vol 63 p728-733, 2022
  4. 西岡宏. 下垂体腫瘍の WHO 2022 新分類. 脳神経外科学レビュー2023-24. 新井 一, 斎藤延人, 若林俊彦(編). 総合医学社. p43-47, 2022
  5. 西岡宏, 島津章. 総説. 成人成長ホルモン分泌不全症 -脳神経外科医のための診断と治療の実践ガイド-. 脳外誌 31(5) : 313-322, 2022
  6. 西岡宏. 内視鏡下拡大経鼻手術. 脳外誌 31(Supplement 2) : 8-14, 2022
  7. 西岡宏. 続発性中枢性性腺機能低下症の病因と診断. 男性の性腺機能低下症ガイドライン 2022. 日本内分泌学会雑誌. 98: Suppl. np1-140, 2022
  8. 大月道夫. 閉経後の高プロラクチン血症に対する治療の必要性. 特集 高齢者の糖尿病・内分泌代謝疾患マネジメント. 糖尿病・内分泌代謝科, Vol. 55, No. 3, 323-326, 2022
  9. 大月道夫. 成人成長ホルモン分泌不全症と肥満. 総説企画: 内分泌疾患と肥満. 肥満研究, Vol. 28 No. 3, 112-116, 2022
  10. 大月道夫. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害. 特集 プライマリ・ケアにも役立つ続発性内分泌代謝異常の診断・治療. 糖尿病・内分泌代謝科, Vol. 56, No. 2, 127-132, 2023
  11. 大月道夫. 下垂体機能低下症 (ACTH 単独欠損症、Sheehan 症候群). A 視床下部・下垂体. 第4章 主要症候編. ここが知りたい! 内分泌疾患診療ハンドブック Ver. 3, 中外医学社, 171-178, 2023
  12. 鈴木幸二、田原重志、服部 裕次郎、寺本 紳一郎、森田 明夫:【高齢者の糖尿病・内分泌代謝疾患マネジメント】年齢を考慮した非機能性下垂体腺腫のマネジメント 糖尿病・内分泌代謝科 55(3): 292-300, 2022
2. 学会発表 (国際学会)
    1. Sumito Dateki, Genetics of combined pituitary hormone deficiency. The 17th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR2022), September 17-18, 2022 Shenzhen, China/ Online
    2. Sumito Dateki, Midori Motokawa , Haruka Kawamura, Toshihiko Shirakawa, Kohei Haraguchi, Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura , and Hiroyuki Moriuchi. Trio whole-exome sequencing in patients with syndromic short stature of unknown cause. The 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology (IMPE2023) March 4<sup>th</sup>-7<sup>th</sup>, 2023 Buenos Aires, Argentina
    3. Midori Motokawa, Satoshi Watanabe, Akiko Nakatomi, Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura, Hiroyuki Moriuchi, Sumito Dateki. Clinical usefulness of a deep learning-based facial recognition application (Face2Gene) as a diagnostic tool for syndromic endocrine-related disorders. The 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology (IMPE2023) March 4<sup>th</sup>-7<sup>th</sup>, 2023 Buenos Aires, Argentina
    4. Hiroshi Nishioka. Challenging situations in pituitary tumor surgery. 20th Annual Scientific meeting / 22th Annual General meeting of NAM, August 25<sup>th</sup>-27<sup>th</sup>, 2022

(国内学会)

1. 伊達木澄人. 成長曲線を用いた学校検診の現状と課題 長崎市医師会学校医部会研修会, 2022年11月16日, 長崎
2. 伊達木澄人. 成長曲線を用いた学校検診の現状と課題 第66回九州ブロック学校保健・学校大会, 2022年7月31日, 長崎
3. 伊達木澄人. アノテーションのためのWEBツールの紹介 第55回日本小児内分泌学会学術集会 シンポジウム 2022年11月1-3日(横浜ハイブリッド開催), 横浜
4. 西岡宏. 下垂体腺腫の外科治療と周術期管理 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022年6月2-4日, 別府
5. 西岡宏. PitNET:WHO2022分類と外科治療. 第27回日本脳腫瘍外科学会. 教育セミナー. 2022年10月15日, 浅草
6. 西岡宏. Pituitary adenoma から PitNET へ: アンケート調査報告を含めて. 第26回日本臨床内分泌病理学会. 2022年10月28-29日, 東京
7. 西岡宏, 長村義之, 笹野公伸, 井下尚, 島津章, 高橋裕, 山田正三, 田原重志. Pituitary adenoma から PitNET へ: why and how? 第32回臨床内分泌代謝 Update. 2022年11月11-12日, 東京
8. 西岡宏, 小椋貴文, 福原紀章, 岡田満夫. Hardy手術から内視鏡下経鼻頭蓋底手術へ. 第35回日本内視鏡外科学会. 2022年12月8-10日, 名古屋
9. 大月道夫. 下垂体・副腎疾患診療の最近の話題-自験例より学んだこと-. 特別講演. 第22回日本内分泌学会北海道支部学術集会, 札幌. 2022年10月16日
10. 大月道夫, 機能性下垂体腫瘍の薬物療法アップデート. Meet the Expert 13. 第32回臨床内分泌代謝 Update. 2022年11月11-12日, 東京
11. 大月道夫, 内分泌緊急症の最新知見. 専門医単位取得のための指定講演. 第32回臨床内分泌代謝 Update. 2022年11月11-12日, 東京
12. 押野悟, 齋藤洋一, 向井康祐, 大月道夫, 木下学, 木嶋教行, 岩田貴光, 小野田祐司, 貴島晴彦: クッシング病の難治例に対する治療の現状. シンポジウム 4 機能腺腫(先端巨大症、クッシング病、TSH腺腫)の集学的治療. 第33回間脳下垂体腫瘍学会. 2023年3月3-4日, 那覇
13. 大月道夫, 間脳下垂体疾患の内分泌学的診断. 教育セミナー1 EDS-1. 第33回日本間脳下垂体腫瘍学会. 2023年3月3-4日, 那覇
14. 天野耕作, 小田侑一, 木村しほり, 山下薫, 関康史, 木田可奈子, 渡辺大輔, 森本聡, 大月道夫, 市原淳弘, 川俣貴一: 妊産期女性のプロラクチン産生下垂体腺腫に対する治療方針. 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022年6月2-4日, 別府
15. 向井康祐, 光井悠人, 大月道夫, 押野悟, 森井英一, 木下学, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症におけるTRH負荷試験のGH奇異反応の強さとソマトスタチン治療有効性の関連. 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022年6月2-4日, 別府
16. 光井悠人, 向井康祐, 福原淳範, 木嶋教行, 押野悟, 大月道夫, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷試験でGH奇異反応を認める先端巨大症における薬物反応性. 第95回日本内分泌

- 学会学術総会. 2022年6月2-4日, 別府
17. 押野悟, 木嶋教行, 向井康祐, 岩田貴光, 小野田裕司, 木下学, 大月道夫, 齋藤洋一, 貴島晴彦: 下垂体卒中の中臨床像—初発症状による違い—. 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022年6月2-4日, 別府
  18. Karolina Budzen, 向井康祐, 光井悠人, 大月道夫, 福原淳範, 下村伊一郎: Concordant response to dynamic tests in Cushing's disease. 第32回臨床内分泌代謝 Update. 2022年11月11-12日, 東京
  19. 井野元智恵. 下垂体・トルコ鞍部近傍. 第40回日本脳腫瘍病理学会. 5月27-28日, 埼玉
  20. 井野元智恵. シンポジウム3【2022年WHO病理分類(第5版)とその臨床】
  21. Pituitary Neuroendocrine tumor(PitNET)の病理分類. 第26回日本臨床内分泌病理学会. 2022年10月28-29日, 東京
  22. 中里一郎、大山健一、田部井勇介、石川久、須磨健、井野元智恵、寺本明、長村義之、松野彰. 松果体部 germinoma の一例. 第26回日本臨床内分泌病理学会. 2022年10月28-29日, 東京
  23. 中島優華, 轟木秀親, 高柳武志, 安倍雅人, 山田勢至, 西山悠也, 井野元智恵, 鈴木敦詞. 視野・視力障害をきたしたFSH産生下垂体腺腫の一例. 第32回臨床内分泌代謝 Update. 2022年11月11-12日, 東京
  24. 福岡秀規 下垂体腫瘍の最前線: いま私たちはどこにいるのか? 下垂体腫瘍患者の薬物管理: 病態とエビデンスから選ぶ「今」と「これから」. 第48回日本神経内分泌学会. 2022年10月29-30日, 栃木
  25. 福岡秀規 世界との交流、若手の育成. 第32回臨床内分泌代謝. Update. 2022年11月11-12日, 東京
  26. 福岡秀規 間脳下垂体疾患の病態理解と診療の進歩. 第32回臨床内分泌代謝. Update. 2022年11月11-12日, 東京
  27. 佐々木百合子, 坂東弘教, 藤井研己, 西影星二, 山本雅昭, 芳野啓, 蟹江慶太郎, 廣田勇士, 福岡秀規, 小川涉 若年で糖尿病を発症した小児がん経験者の1例. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 5月12-14日, 神戸
  28. 鈴木正暉, 浦井伸, 福岡秀規, 廣田勇士, 山本直希, 志智大城, 蟹江慶太郎, 坂東弘教, 山本雅昭, 井口元三, 小川涉 1型糖尿病(T1DM)患者におけるIGF-Iと自由行動下のCGM指標に関連する因子の検討. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 5月12-14日, 神戸
  29. 大井佑夏, 山本雅昭, 佐々木百合子, 鈴木正暉, 山本直希, 浦井伸, 志智大城, 蟹江慶太郎, 坂東弘教, 高橋路子, 井口元三, 高橋裕, 福岡秀規, 小川涉 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)患者におけるGH補充療法による耐糖能への影響に関する検討. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 5月12-14日, 神戸
  30. 福岡秀規 糖尿病に潜む内分泌疾患 発見の契機と診断への道筋. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会. 5月12-14日, 神戸
  31. 大井佑夏, 山本雅昭, 佐々木百合子, 鈴木正暉, 山本直希, 浦井伸, 志智大城, 蟹江慶太郎, 坂東弘教, 高橋路子, 井口元三, 高橋裕, 福岡秀規, 小川涉 当院における成人成長ホルモン分泌不全症患者のGH治療による耐糖能変化に寄与する因子の検討. 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022年

6月2-4日，別府

32. 蟹江 慶太郎，伊藤 剛，井口 元三，浦井 伸，坂東 弘教，山本 雅昭，福岡秀規，小川 渉，金子 新，高橋 裕 疾患iPS細胞を用いた自己免疫性下垂体疾患のin vitro疾患モデル樹立と進展防止のための創薬への応用．第95回日本内分泌学会学術総会．2022年6月2-4日，別府
33. 蟹江 慶太郎，伊藤 剛，井口 元三，松本 隆作，浦井 伸，坂東 弘教，山本 雅昭，福岡秀規，小川 渉，金子 新，高橋 裕 自己免疫性下垂体炎の新たな展開 疾患iPS細胞を用いた自己免疫性下垂体疾患のin vitro疾患モデルの樹立．第95回日本内分泌学会学術総会．2022年6月2-4日，別府

34. 渡邊美季、山本雅昭、神澤真紀、坂東弘教、芳野啓、廣田勇士、藤田祐一、福岡秀規、小川渉．GH/PRLの自律性分泌が疑われたsilent corticotroph tumorの一例．第33回間脳下垂体腫瘍学会．2023年3月3-4日，那覇

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