

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・医学部・教授 |
| 向井康祐 | 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・助教 |
| 有安宏之 | 独立地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院・臨床診療部・部長 |
| 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 | 森山記念病院・病理診断科・部長 |

研究要旨

高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き、プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引きの改訂、高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を作成するとともに、高PRL血症の症例を疾患レジストリに登録した。

A. 研究目的

高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き、プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引きの改訂、高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を完成させる。また難病プラットフォームの疾患レジストリに患者を登録する。

B. 研究方法

PRL分泌異常症を担当するチームリーダーおよび分担者により、高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き、プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引きの改訂および高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を完成させる。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

高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き、プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引きの改訂を行い、高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を作成した。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

高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を作成する中で、高プロラクチン（PRL）血症におけるエビデンスが少ないことが明らかとなった。難病プラットフォームの疾患レジストリを活用したエビデンス創出が必要である。

E. 結論

間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023年版の高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き、プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引きの改訂、高プロラクチン（PRL）血症のクリニカルクエスチョン（CQ）の解説文を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Tamura I, Tamura H, Kawamoto-Jozaki M, Shirafuta Y, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Mihara Y, Taketani T, Sugino N. Effects of melatonin on the transcriptome of human granulosa cells, fertilization and blastocyst formation. *Int J Mol Sci* 2022, 23: 6731.
2. Nakamura M, Nakamura J, Mochizuki C, Kuroda C, Kato S, Haruta T, Kakefuda M, Sato S, Tamanoi F, Sugino N. Analysis of cell-nanoparticle interactions and imaging of in vitro labeled cells showing barcoded endosomes using fluorescent thiol-organosilica nanoparticles surface-functionalized with polyethyleneimine. *Nanoscale Adv.* 2022, DOI:10.1039/dina00839k
3. Maekawa R, Sato S, Tamehisa T, Sakai T, Kajimura T, Sueoka K, Sugino N. Different DNA methylome, transcriptome and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations. *Sci Rep.* 2022, 12: 8912.

4. Takagi H, Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Transcriptional coactivator PGC-1 α contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP β and p300. *J Biol Chem.* 2022, 298 (5), 101874, 1-17.
5. 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, Iwate 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
6. 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
7. Tahara S, Hattori Y, Suzuki K, Ishisaka E, Teramoto S, Morita A. An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management. *Cancers (Basel).* 2022; 14(17): 4324.
8. 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. 2022 Oct 17.
doi:1097/PAI.0000000000001070. Epub ahead of print. PMID: 36251979

9. Naoko Inoshita, Toyoki Yoshimoto, Yutaka Takazawa, Noriaki Fukuhara, Mitsuo Okada, Hiroshi Nishioka, Shozo Yamada. Immunohistochemical and ultrastructural review of six cases previously diagnosed as null cell PitNETs. Brain Tumor Pathol. 2023. doi: 10.1007/s10014-023-00462-9.

和文

1. 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ージメント. 糖尿病・内分泌代謝科, Vol. 55, No. 3, 323-326, 2022
2. 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
3. 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
4. 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
5. 西岡宏. 内視鏡下拡大経鼻手術. 脳外誌 31(Supplement 2) : 8-14, 2022
6. 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. 日本内分泌学会誌 98: Suppl. July, 2022

7. 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ージメント】年齢を考慮した非機能性下垂体腺腫のマネージメント 糖尿病・内分泌代謝科 2022; 55(3) : 292-300.

8. 向井康祐、間脳下垂体領域における低ナトリウム血症、日本内分泌学会雑誌 98 巻、Suppl.HPT、84-86

2. 学会発表

シンポジウム, 教育講演

1. 第 146 回鹿児島産科婦人科学会学術集会 2022 年 2 月 5 日 鹿児島市 杉野法広 特別講演：子宮筋腫と DNA メチル化異常
2. 第 59 回東北生殖医学会 2022 年 10 月 8 日 山形市 杉野法広 特別講演：子宮筋腫の病態に迫る
3. Taiwan Endometriosis Society 2022 International Symposium 2022/5/29 Tainan Sugino N Study for a pathophysiology of ovarian endometriomas based on DNA methylomes.
4. 70th annual scientific meeting of Society for Reproductive Investigation 2023/3/21-25 Brisbane, Australia Sugino N. Epigenetic Regulation of Decidualization in Human Endometrial Stromal Cells.
5. 70th annual scientific meeting of Society for Reproductive Investigation 2023/3/21-25 Brisbane, Australia Tamura I, Tamehisa T, Sugino N. The essential glucose transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBPbeta and WT1 during decidualization of human endometrial stromal cells.

6. 70th annual scientific meeting of Society for Reproductive Investigation 2023/3/21-25 Brisbane, Australia Tamehisa T, Maekawa R, Sato S, Sakai T, Tamura I, Sugino N. Different transcriptome profiles and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations
7. 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
8. 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，東京都。2022年11月11日-12月12日（オンデマンド配信）
9. 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，東京都。2022年11月11日-12月12日（オンデマンド配信）
10. 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回日本間脳下垂体腫瘍学会，那覇市，2023年3月3日-4日（会場開催，ライブ配信）
11. 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，那覇市，2023年3月3日-4日（会場開催，ライブ配信）
12. 下垂体 web セミナー（帝人）、2022年1月8日、講演 下垂体腺腫と頭蓋咽頭腫：外科治療総論 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
13. 多摩下垂体セミナー(帝人)、2022年1月19日、講演 機能性下垂体腺腫の診断と治療：update 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
14. 第9回横浜下垂体カンファレンス(帝人)、2022年2月9日、講演 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
15. 第95回日本内分泌学会総会、2022年6月2日-7月31日（オンデマンド配信）、教育講演 下垂体腺腫の外科治療と周術期管理 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
16. 内分泌糖尿病研究会 in 高知（協和キリン）、2022年6月17日、講演 先端巨大症の臨床 update 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
17. Japan Pituitary Master Class (Novo)、2022年8月21日、講演 Challenging situations in pituitary surgery Dept of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital Hiroshi Nishioka
18. 20th Annual Scientific meeting / 22th Annual General meeting of NAM、2022年8月25-7日、講演 (Malaysia) Challenging situations in pituitary tumor surgery Dept of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital Hiroshi Nishioka
19. 旭化成 web 講演、2022年9月28日 内視鏡下経鼻手術におけるフィブリン糊の役割～自己フィブリン糊に期待すること 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
20. 第27回日本脳腫瘍の外科学会、2022年10月15日（浅草）、教育セミナー PitNET：WHO2022分類と外科治療 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏
21. 第26回日本臨床内分泌病理学会、2022年10月28日、シンポ Pituitary adenoma から PitNET へ：アンケート調査報告を含めて 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡宏 WHO 組織型分類（第5版）PitNET 取扱い委員会

22. 第32回 臨床内分泌代謝：update、2022年11月11日、debate 講演 Pituitary adenoma から PitNET へ：why and how? 虎の門病院間脳下垂体外科¹⁾、日本鋼管病院病理診断科²⁾、東北大学病理診断学³⁾、森山記念病院病理診断科⁴⁾、淡海医療センター先進医療センター⁵⁾、奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科⁶⁾、森山記念病院間脳下垂体センター⁷⁾、日本医科大学脳神経外科⁸⁾ 西岡 宏¹⁾、長村義之²⁾、笹野公伸³⁾、井下尚⁴⁾、島津章⁵⁾、高橋裕⁶⁾、山田正三⁷⁾、田原重志⁸⁾

23. 第91回筑波脳神経外科手術カンファレンス、2022年11月18日、web 講演 難治性下垂体 NET と外科治療 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡 宏

24. 第48回兵庫下垂体・内分泌代謝疾患研究会、2022年12月1日、web 講演 難治性下垂体 NET と外科治療 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡 宏

25. エチコンビデオクリニック、2022年12月2日、web 講演 被膜外剥離・海綿静脈洞浸潤腫瘍の摘出 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡 宏

26. 第35回日本内視鏡外科学会、2022年12月19日、ワークショップ Hardy 手術から内視鏡下経鼻頭蓋底手術へ 虎の門病院 間脳下垂体外科 西岡 宏、小椋貴文、福原紀章、岡田満夫

27. 田原 重志、亦野 文宏、服部 裕次郎、石坂 栄太郎、築山 敦、鈴木 幸二、寺本 紳一郎、寺本 明、森田 明夫：経鼻内視鏡手術合併症と対策。第27回日本脳腫瘍の外科学会（東京）、2022. 10.

28. 田原 重志、亦野 文宏、石坂 栄太郎、築山 敦、服部 裕次郎、鈴木 幸二、寺本 紳一郎、寺本 明、森田 明夫：内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術における教育と指導の工夫。第29回日本神経内視鏡学会（長野）、2022. 11.

一般演題

1. 木嶋教行、押野悟、向井康祐、岩田貴光、小野田祐司、木下学、大月道夫、齋藤洋一、貴島晴彦：頭蓋咽頭腫の長期機能予後と視床下部障害。第32回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会、ハイブリッド開催。東京都。2022年2月18日-19日（会場開催、ライブ配信）
2. 押野悟、木嶋教行、向井康祐、岩田貴光、小野田祐司、木下学、大月道夫、齋藤洋一、貴島晴彦：初発症状からみた下垂体卒中の臨床像の違い。第32回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会、ハイブリッド開催。東京都。2022年2月18日-19日（会場開催、ライブ配信）
3. 光井悠人、向井康祐、田中咲弥佳、田淵優希子、沖田典子、木下学、福原淳範、大月道夫、下村伊一郎：SGLT2 阻害薬投与中の糖尿病ケトアシドーシスの機に診断された先端巨大症の一例。第32回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会、ハイブリッド開催。東京都。2022年2月18日-19日（会場開催、ライブ配信）
4. 小野田祐司、押野悟、向井康祐、岩田貴光、木嶋教行、木下学、大月道夫、齋藤洋一、貴島晴彦：先端巨大症に対する薬物療法の進歩と外科治療の役割。第32回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会、ハイブリッド開催。東京都。2022年2月18日-19日（会場開催、ライブ配信）
5. 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：妊孕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、ハイブリッド開催、別府市、2022年6月2日-4日（会場開催、ライブ配信、2022年6月2日-7月31日 オンデマンド配信）

6. 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, ハイブリッド開催, 別府市, 2022 年 6 月 2 日-4 日 (会場開催, ライブ配信, 2022 年 6 月 2 日-7 月 31 日 オンデマンド配信)

7. 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, ハイブリッド開催, 別府市, 2022 年 6 月 2 日-4 日 (会場開催, ライブ配信, 2022 年 6 月 2 日-7 月 31 日 オンデマンド配信)

8. 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: 下垂体卒中の臨床像一初発症状による違い. 第 95 回日本内分泌学会学術総会, ハイブリッド開催, 別府市, 2022 年 6 月 2 日-4 日 (会場開催, ライブ配信, 2022 年 6 月 2 日-7 月 31 日 オンデマンド配信)

9. 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, 東京, 2022 年 11 月 11 日-12 日 (現地開催, 2022 年 11 月 11 日-12 月 12 日 オンデマンド配信)

10. 田原重志, 服部裕次郎, 鈴木幸二, 石坂栄太郎, 村井保夫, 亦野文宏, 寺本紳一郎, 寺本明, 森田明夫: Pituicytoma の臨床病理学的検討. 第 81 回日本脳神経外科学会学術総会 (神奈川), 2022.09.

11. 早房良, 小杉理英子, 齋藤洗平, 姜知佳, 小川達雄, 有安宏之, 小谷仁人, 臼井

健, 井上達秀 尿ステロイドプロフィールで判明した Factitious Cushing syndrome 第 32 回臨床内分泌代謝 Update 2022 年 11 月 東京

12. 浦木進丞, 森田修平, 有安宏之, 土井麻子, 辻智也, 西理宏, 古田浩人, 中尾直之, 赤水尚史, 松岡孝昭 下垂体腺腫における小胞体ストレス応答と腫瘍増殖との関連 第 32 回臨床内分泌代謝 Update 2022 年 11 月 東京

13. 大槻真也, 有安宏之, 澤部史一, 齋藤洗平, 姜知佳, 小杉理英子, 小川達雄, 小谷仁人, 臼井健, 井上達秀 高コルチゾル血症の是正後に日和見感染が顕在化した免疫再構築症候群の 2 例 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 大分

14. 澤部史一, 有安宏之, 金剛, 齋藤洗平, 姜知佳, 小杉理英子, 小川達雄, 小谷仁人, 臼井健, 井上達秀 低ナトリウム血症を契機に多発性硬化症 (MS) の診断に至った一例 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 大分

15. 山口大旗, 藤田有可里, 小澤純二, 西谷重紀, 向井康祐, 宮下和幸, 西澤均, 岩橋博見, 下村伊一郎, 低身長と二次性徴の欠如で受診し, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と軽度の GH 分泌不全を認めた 1 例, 第 23 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, 奈良, 2022 年 11 月 26 日

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